

# Raport

Rak dróg żółciowych w Polsce – obraz  
epidemiologiczny wraz z analizą  
postępowania terapeutycznego  
w latach 2016-2020

WARSZAWA 2023  
[www.onkologia.org.pl](http://www.onkologia.org.pl)

# RAK DRÓG ŻŁĆCIOWYCH W POLSCE – OBRAZ EPIDEMIOLOGICZNY WRAZ Z ANALIZĄ POSTĘPOWANIA TERAPEUTYCZNEGO W LATACH 2016-2020

## Autorzy

Joanna Didkowska<sup>1,2</sup>, Urszula Wojciechowska<sup>1</sup>, Klaudia Barańska<sup>1,3</sup>, Marta Miklewska<sup>1,4</sup>, Joanna Streb<sup>5</sup>

- 1 Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy, 02-781 Warszawa
- 2 Zakład Epidemiologii i Prewencji Pierwotnej Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy, 02-781 Warszawa
- 3 Katedra Informatyki Medycznej i Sztucznej Inteligencji, Wydział Inżynierii Biomedycznej, Politechnika Śląska, 41-800 Zabrze
- 4 Katedra Dietetyki, Instytut Nauk o Żywieniu Człowieka, Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie, 02-776 Warszawa
- 5 Katedra Onkologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, 31-008 Kraków

Autorzy dziękują za pomoc i owocną współpracę Panom Andrzejowi Tolarczykowi i Aleksandrowi Pyrkowskiemu oraz Pani Natalii Barańskiej z Wydziału Baz Danych i Narzędzi Analitycznych Departamentu Analiz, Monitorowania Jakości i Optymalizacji Świadczeń NFZ, dzięki którym możliwe było wzbogacenie raportu o dane pochodzące z Narodowego Funduszu Zdrowia.

# SPIS TREŚCI

Wstęp .....	3
Materiał i metoda .....	4
Etiologia nowotworów C23-C24 i możliwości prewencji.....	8
Czynniki ryzyka raka dróg żółciowych.....	11
Możliwości prewencji.....	15
Objawy i diagnostyka .....	17
Możliwości leczenia raka pęcherzyka żółciowego i przewodów żółciowych.....	19
Epidemiologia zachorowalności na nowotwory C23-C24.....	23
Analiza zbioru Krajowego Rejestru Nowotworów .....	30
Leczenie pacjentów z nowotworami dróg żółciowych (C23-C24) w Polsce na podstawie danych NFZ .....	34
Leczenie systemowe .....	40
Skuteczność leczenia C23-C24 (przeżycia względne, przeżycia obserwowane, Kaplan-Meier) .....	47
Podsumowanie .....	60
Wnioski.....	63
Bibliografia .....	64
Podziękowania.....	67

# WSTĘP

Raki dróg żółciowych są rzadkimi nowotworami złośliwymi układu pokarmowego o wysokiej śmiertelności, a rak pęcherzyka żółciowego jest najczęstszym rodzajem nowotworu w obrębie dróg żółciowych.

Analizy epidemiologiczne nowotworów wywodzących się z dróg żółciowych są bardzo problematyczne, ze względu na trudności z poprawnym określeniem punktu wyjścia nowotworu. Pogłębione analizy, dotyczące zachorowań, są możliwe wyłącznie na podstawie danych pochodzących z populacyjnych, jakościowych rejestrów dedykowanych tej lokalizacji nowotworowej. Takie rejestry nie są powszechne i w związku z tym w opracowaniach epidemiologicznych nowotwory dróg żółciowych są analizowane razem, jako: rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych (ICD-10 C22.1) oraz łącznie - nowotwory pęcherzyka żółciowego innych i nieokreślonych części dróg żółciowych (ICD-10 C23-C24). Przedstawiona poniżej analiza epidemiologiczna obejmuje wymienione jednostki chorobowe.

Termin rak dróg żółciowych obejmuje łącznie inwazyjne raki występujące w drogach żółciowych (wewnątrzwątrobowe, okołonękowe lub dystalne) i w pęcherzyku żółciowym. Drogi żółciowe, którymi transportowana jest żółć, to przewody łączące wątrobę z dwunastnicą. Składają się one z takich struktur jak: zewnątrzwątrobowe i wewnątrzwątrobowe drogi żółciowe oraz pęcherzyk żółciowy. Rak dróg żółciowych to złośliwy nowotwór, który wywodzi się z nabłonka wyściełającego drogi żółciowe. Ponad 90% nowotworów dróg żółciowych to gruczolakoraki (wywodzące się z nabłonka gruczołowego), pozostałe to zazwyczaj raki płaskonabłonkowe.

Pęcherzyk żółciowy jest organem przypominającym mały woreczek znajdujący się pod wątrobą, odpowiedzialnym za magazynowanie żółci wytwarzanej w wątrobie. Pęcherzyk żółciowy pod wpływem hormonów żołądkowo-jelitowych, wytwarzanych po przedostaniu się pokarmu do jelita cienkiego, uwalnia żółć przewodami żółciowymi do dwunastnicy, która wspomaga trawienie, szczególnie tłuszczów.

# MATERIAŁ I METODA

Raport obejmuje analizę nowotworów dróg żółciowych w zakresie kodów (zgodnych z Międzynarodową Statystyczną Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych rewizja X), zawierających poniższe jednostki nozologiczne:

C22.1 Rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych – Cholangiocarcinoma

C23 Nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego

C24 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych

C24.0 Drogi żółciowe zewnątrzwątrobowe

C24.1 Brodawka większa dwunastnicy Vatera

C24.8 Zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie dróg żółciowych

C24.9 Drogi żółciowe, umiejscowienie nieokreślone.

W raporcie wykorzystane zostały dane z trzech źródeł: dane dotyczące zachorowań z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), dane dotyczące zgonów z Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) oraz dane dotyczące leczenia z Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), przygotowane przez zespół Wydziału Baz Danych i Narzędzi Analitycznych Departamentu Analiz, Monitorowania Jakości i Optymalizacji Świadczeń w postaci danych/raportów zagregowanych.

Do analizy włączono przypadki zachorowań zarejestrowanych w KRN z datą rozpoznania w latach 2016-2020 (stan bazy na dzień 30 września 2023, łącznie 8 751 przypadków) oraz te przypadki z bazy NFZ, dla których zostały zgłoszone do refundacji procedury dotyczące diagnostyki i leczenia chorych na C23-C24 oraz C22.1, rozpoczynające się w latach 2016-2020, łącznie 11 332 przypadki.

W celu analizy trendów zachorowalności i umieralności na nowotwory zostały oszacowane wskaźniki standaryzowane na populację Europy (ASE) [1]. Do analizy przeżyć włączono przypadki zachorowań z lat 2016-2020. Oszacowano wskaźniki przeżyć obserwowanych metodą Kaplana-Meiera oraz wskaźniki obserwowane i względne metodą Hakulinena przy użyciu aplikacji SURV3.01.

Analiza metod leczenia obejmowała wykonane świadczenia u pacjentów zaraportowanych do NFZ związane z produktami rozliczeniowymi z rozpoznaniem głównym hospitalizacji: nowotwór dróg żółciowych (C22.1, C23-C24), w zakresie kodów przedstawionych w Tab. 1, Tab. 2, Tab. 3 oraz w Tab. 4.

*Tabela 1. Zakresy produktów rozliczeniowych włączone do analizy zabiegów*

<b>Grupy JGP</b>	<b>Nazwa grupy</b>
F04	Diagnostyczne i małe zabiegi przewodu pokarmowego
F21	Kompleksowe zabiegi jelita cienkiego
F31	Kompleksowe zabiegi jelita grubego
F32	Duże i endoskopowe zabiegi jelita grubego
F32O	Duże i endoskopowe zabiegi jelita grubego w rozpoznaniach nowotworów złośliwych
F34	Średnie i endoskopowe zabiegi przewodu pokarmowego
F42	Duże zabiegi jamy brzusznej
F43	Średnie i endoskopowe lecznicze zabiegi jamy brzusznej
F43E	Średnie i endoskopowe lecznicze zabiegi jamy brzusznej > 65 r.ż.
F43F	Średnie i endoskopowe lecznicze zabiegi jamy brzusznej < 66 r.ż.
F44	Diagnostyczne i lecznicze zabiegi jamy brzusznej
G14	Małe zabiegi wątroby
G21	Kompleksowe zabiegi przewodów żółciowych
G22	Duże zabiegi przewodów żółciowych
G25E	Wycięcie pęcherzyka żółciowego > 65 r.ż.
G25F	Wycięcie pęcherzyka żółciowego < 66 r.ż.
G30	Przeszczepienie trzustki
G31	Kompleksowe zabiegi trzustki
G31H	Kompleksowe zabiegi trzustki z rekonstrukcją (pankreatoduodenektomie)
G33	Zabiegi endoskopowe i przezskórne dróg żółciowych i trzustki z wprowadzeniem protezy samorozprężalnej
G34	Zabiegi endoskopowe i przezskórne dróg żółciowych i trzustki
G35	Inne zabiegi dróg żółciowych i trzustki
K01	Zabiegi radykalne w rakach gruczołów dokrewnych

*Tabela 2. Grupy JGP zachowawcze*

G26E	Choroby dróg żółciowych > 65 r.ż.
G26F	Choroby dróg żółciowych < 66 r.ż.
G28	Nowotwory dróg żółciowych

Tabela 3. Zakresy procedur włączone do analizy chemioterapii

Kod	Opis
03.0001.111.02	Substancje czynne w chemioterapii w warunkach ambulatoryjnych z zakresem skojarzonym
03.0001.112.02	Substancje czynne w chemioterapii w trybie jednodniowym z zakresem skojarzonym
03.0001.113.02	Substancje czynne w chemioterapii w hospitalizacji z zakresem skojarzonym

Tabela 4. Lista substancji czynnych włączone do analizy chemioterapii

Nazwa substancji czynnych
Capecitabinum
Carboplatinum
Cisplatinum
Cyclophosphamidum
Docetaxelum
Doxorubicinum
Epirubicini hydrochloridum
Etoposidum
Fluorouracilum
Gemcitabinum
Irinotecanum
Mitomycinum
Oxaliplatinum
Paclitaxelum
Vinorelbinum

Analiza leczenia obejmowała metody leczenia podzielone na kategorie: tylko chirurgia, tylko chemioterapia, chirurgia+chemioterapia. Jako „diagnozę w NFZ” przyjęto pierwsze sprawozdane świadczenie z danym rozpoznaniem ICD-10 w ramach ww. produktów rozliczeniowych. Do kategorii „chirurgia” włączono zabiegi wykonane w okresie 6 miesięcy od diagnozy. W przypadku kategorii „chemioterapia” włączono wszystkie typy chemioterapii zgłoszone do refundacji w przebiegu leczenia chorego (4 681 pacjentów poddanych wyłącznie chemioterapii).

W analizie substancji czynnych podawanych podczas chemioterapii zastosowano kategorie obejmujące linie leczenia:

- Linia A – Cisplatina, Gemcitabina
- Linia B – Fluorouracil, Capecitabina
- Linia C – schematy Folfox (Oxaliplatina + Fluorouracil), Folfiri (Irinotec+Fluorouracil)

– Inne – pozostałe

Kolejność wdrożenia linii leczenia nie była brana pod uwagę.



# ETIOLOGIA NOWOTWORÓW C23-C24 I MOŻLIWOŚCI PREWENCJI

Rak dróg żółciowych jest nowotworem trudnym i do diagnozy (z powodu niespecyficznych objawów), i do leczenia (z powodu najczęściej późnej diagnozy) oraz ze względu na słabo poznaną interakcję różnych czynników predysponujących do zachorowania, co utrudnia typowanie grup ryzyka. Dotychczasowe badania naukowe wskazują na pewne czynniki zwiększające ryzyko, takie jak płeć żeńska, miejsce pochodzenia (obszar geograficzny), dziedziczne nieprawidłowości rozwojowe, otyłość, kamica żółciowa w rodzinie, przewlekłe infekcje i zapalenia pęcherzyka żółciowego oraz predyspozycje genetyczne [2]. Ze względu na brak objawów we wczesnym stadium oraz skłonność do wczesnych przerzutów, większość przypadków raka dróg żółciowych jest diagnozowana w zaawansowanym stadium, co negatywnie wpływa na rokowanie. Mniej niż 20% przypadków raka pęcherzyka żółciowego jest uznawane za potencjalnie podatne na skuteczne chirurgiczne usunięcie w momencie diagnozy. Badania wykazują, że skuteczność leczenia raka pęcherzyka żółciowego jest największa w krajach o wysokim indeksie rozwoju społecznego (HDI – *Human Development Index*), z rozwiniętą opieką zdrowotną oraz wykazujących wyższe nakłady finansowe na systemy opieki zdrowotnej. W tych krajach obserwuje się niższy wskaźnik umieralności w stosunku do liczby zachorowań (M/I ratio) na raka pęcherzyka żółciowego [3].

Wpływ środowiska odgrywa kluczową rolę w rozwoju raka w drogach żółciowych, czego przykładem może być występowanie kamicy żółciowej i przewlekłego zapalenia dróg żółciowych, infekcje pasożytnicze oraz niektóre infekcje (głównie *Salmonella typhi* i *S. paratyphi*). Diagnostykę kamieni żółciowych i ich usunięcie uznaje się obecnie za profilaktykę nowotworów pęcherzyka żółciowego, chociaż zaleca się przede wszystkim interwencję w kierunku zmniejszenia

występowania otyłości oraz zapobiegania zapaleniom pęcherzyka żółciowego i kamieniom żółciowym poprzez stosowanie odpowiedniej diety [4].

Modele żywieniowe określane, jako zwiększające ryzyko występowania kamieni żółciowych to przede wszystkim diety wysokoenergetyczne obfite w wyskorafinowane cukry, fruktozę oraz o niskiej zawartości błonnika pokarmowego, a także diety o dużej zawartości tłuszczu nasyconych i niskim spożyciu witaminy C. Jako czynniki ochronne podaje się wysokie spożycie błonnika pokarmowego oraz duży udział w diecie produktów takich jak: ryby, oliwa z oliwek, owoce, warzywa czy kawa [5].

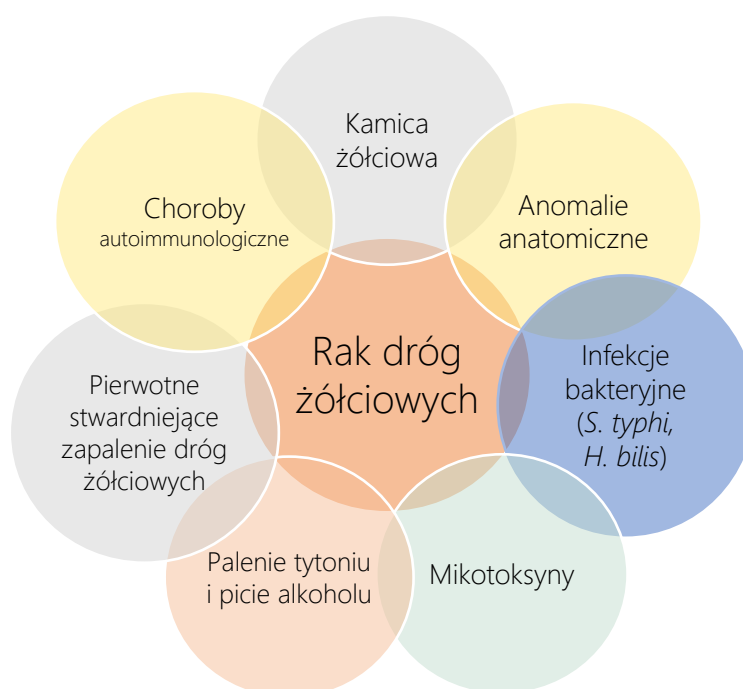
Brak rzetelnych podstaw profilaktyki pierwotnej i wtórnej (*evidence-based prevention strategy*) oraz możliwości terapeutycznych raka dróg żółciowych (profilaktyka trzeciorzędowa) wynika częściowo z ograniczonej wiedzy na temat etiologii, czynników ryzyka i patogenezy molekularnej tych nowotworów. W ostatnich latach intensywne badania podstawowe w zakresie związku polimorfizmu pojedynczego nukleotydu (SNP) pozwoliły jednak na identyfikację potencjalnych zmian genetycznych powiązanych z rozwojem raka pęcherzyka żółciowego. Niemniej jednak dostępne dane nadal są niewystarczające do potwierdzenia tych hipotez.

Aby wyjaśnić wieloczynnikową patofizjologię raka w obrębie dróg żółciowych (w tym pęcherzyka żółciowego), konieczne jest zrozumienie powiązań między ryzykiem środowiskowym i genetycznym. Profilaktyka tych nowotworów byłaby możliwa dopiero po określeniu i wyjaśnieniu, jaka jest interakcja między predyspozycjami genetycznymi a narażeniem na toksyny środowiskowe i/lub inne dotychczas nieznane czynniki. W kolejnym kroku konieczne byłoby wyjaśnienie mechanizmów, które przyczyniają się do karcinogenezy w obrębie pęcherzyka żółciowego i przewodów żółciowych. Dopiero dobre poznanie tych mechanizmów mogłoby być podstawą do planowania strategii zapobiegania i/lub wczesnego wykrywania tych nowotworów. A zatem obecnie nie dysponujemy przesłankami, które pozwoliłyby stworzyć skuteczne programy profilaktyczne adresowane do grup podwyższonego ryzyka zachorowania na raka dróg żółciowych, chociaż próby ich

sformułowania (na podstawie potencjalnych czynników ryzyka) powinny być podjęte i spopularyzowane.

# CZYNNIKI RYZYKA RAKA DRÓG ŻÓŁCIOWYCH

Potencjalne narażenie środowiskowe i czynniki stylu życia, mogące wpływać na zwiększenie ryzyka zachorowania, zostały przedstawione na Rycinie 1.



Rycina 1. Czynniki ryzyka raka dróg żółciowych

Schorzenia pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych zwiększają ryzyko wystąpienia raka w tej lokalizacji. Dotyczy to szczególnie chorób powodujących przewlekłe podrażnienie i/lub zapalenie pęcherzyka żółciowego. **Kamica żółciowa** jest jednym z najsilniej powiązanych czynników ryzyka raka pęcherzyka żółciowego. U około 70-90% pacjentów z rakiem pęcherzyka żółciowego stwierdza się kamice żółciową w wywiadzie, chociaż rak pęcherzyka żółciowego rozwija się u około 0,5-3% pacjentów chorujących na kamice żółciową [6]. Przewlekłe podrażnienie nabłonka i uszkodzenie błony śluzowej prawdopodobnie predysponuje do rozwoju raka pęcherzyka żółciowego (niemniej jednak dokładny mechanizm pozostaje

niewyjaśniony). Wiele badań sugeruje, że duże kamienie żółciowe (powyżej 3 cm) wiążą się z niemal 10-krotnie większym ryzykiem raka pęcherzyka żółciowego w porównaniu z kamieniami żółciowymi o średnicy poniżej 1 cm [7].

**Pierwotne stwardniające zapalenia dróg żółciowych (PSC)**, to przewlekłe schorzenie wątroby, prowadzące do stanu zapalnego i zwłóknienia dróg żółciowych, związane jest z podwyższonym ryzykiem rozwoju raka w ich obrębie [8]. Ocenia się, że u osób z PSC ryzyko wystąpienia raka pęcherzyka żółciowego w ciągu ich życia wynosi około 2% [9]. Obecność dużych polipów w pęcherzyku żółciowym u osób z PSC także zwiększa ryzyko rozwoju raka pęcherzyka żółciowego. Zaleca się przeprowadzenie cholecystektomii u pacjentów z PSC, u których stwierdza się polipy o wielkości przekraczającej 8 mm [10].

**Anomalie w budowie dróg żółciowych**, zwłaszcza nieprawidłowe połączenia między przewodami trzustkowymi a żółciowymi, mogą zwiększać ryzyko wystąpienia raka w tych obszarach. Mechanizm, który może prowadzić do karcinogenezy wynika z faktu, że położenie tych połączeń znajduje się poza ścianą dwunastnicy i mięsień zwieracz brodawkowaty dwunastnicy nie obejmuje całej długości kanału pomiędzy przewodami trzustkowymi i żółciowymi. To powoduje, że sok trzustkowy i żółć są zarzucane do dróg żółciowych. Ciśnienie w przewodzie trzustkowym jest zwykle wyższe niż w drogach żółciowych, sok trzustkowy ciągle naraża błonę śluzową dróg żółciowych na uszkodzenia, co prowadzi do zapalenia i predysponuje błonę śluzową do powstawania nowotworów. Szacuje się, że około 10% wszystkich przypadków raka dróg żółciowych wynika z tej anomalii anatomicznej, która występuje częściej w populacjach azjatyckich [11].

**Stany zapalne pęcherzyka żółciowego** mogą być rezultatem długotrwałych infekcji bakteryjnych wywołanych przez częste patogeny, takie jak *Salmonella typhi* lub *Helicobacter bilis*. U nosicieli bakterii *S. typhi* ryzyko rozwoju raka pęcherzyka żółciowego może wzrosnąć nawet dwunastokrotnie [12]. Przewlekłe zakażenie *S. typhi* występuje dwa razy częściej u kobiet niż u mężczyzn, jednakże powód tej nierównowagi nie został do końca wyjaśniony. Infekcja *Helicobacter bilis* stanowi jedną

z przyczyn cholesterolowych kamieni żółciowych. Uznaje się, że **przewlekłe bakteryjne zapalenie pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych**, wywołując uszkodzenia DNA i proliferację tkanek, jest kluczowym czynnikiem sprzyjającym rozwojowi nowotworów w tym obszarze.

Niektóre z **chorób autoimmunologicznych** wydają się zwiększać prawdopodobieństwo zachorowania na raka pęcherzyka i dróg żółciowych: OR (iloraz szans) w przypadku choroby Crohna wynosił 1,83, (CI: 1,23–2,71), natomiast u pacjentów ze zdiagnozowanym zespołem Sjögrena ryzyko było istotnie niższe (OR=0,39; 95% CI: 0,18–0,81) [13]. Potencjalny mechanizm nowo zaobserwowanej, odwrotnie proporcjonalnej zależności z zespołem Sjögrena pozostaje niejasny.

Wiele dowodów naukowych potwierdza tezę, że otyłość zwiększa ryzyko zachorowania na raka dróg żółciowych. U kobiet z nadwagą (BMI 25-29,9 kg/m<sup>2</sup>) ryzyko zachorowania na raka w obrębie dróg żółciowych jest o około 25% wyższe niż u osób o prawidłowej masie ciała, natomiast u kobiet z otyłością (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) ryzyko jest wyższe o około 63%. Wśród mężczyzn z otyłością ryzyko zachorowania na raka w obrębie dróg żółciowych jest o około 48% wyższe [14]. Każde zwiększenie BMI o 5 kg/m<sup>2</sup> powoduje zwiększenie ryzyka raka pęcherzyka żółciowego o 25%. Podobnie, zwiększenie obwodu talii, bioder i stosunku talii do bioder oraz stosunku talii do wzrostu były powiązane wprost proporcjonalnie z ryzykiem zachorowania na raka dróg żółciowych. Dowody z badań zarówno populacyjnych, jak i kliniczno-kontrolnych wskazują, że kontrola masy ciała może pomóc zminimalizować ryzyko raka w obrębie dróg żółciowych [15].

W niektórych regionach świata rak pęcherzyka żółciowego w nieproporcjonalnym stopniu występuje u kobiet, w związku z czym sugeruje się, że w etiologii raka pęcherzyka żółciowego biorą udział czynniki reprodukcyjne i hormonalne. Starszy wiek w momencie zajścia w pierwszą ciążę zwiększał ryzyko raka pęcherzyka żółciowego. Badania podkreślają istotną rolę żeńskich hormonów w etiologii raka pęcherzyka żółciowego i przewodów żółciowych, chociaż konkretne mechanizmy nie zostały wyjaśnione [16].

Badania wpływu **palenia tytoniu i spożywania alkoholu** na ryzyko raka dróg żółciowych wykazują niespójne wyniki. Analiza 26 badań prospektywnych, badających związek między paleniem papierosów oraz konsumpcją alkoholu a ryzykiem zachorowania na nowotwory dróg żółciowych, sugeruje, że palenie tytoniu jest związane z większym ryzykiem wystąpienia różnych typów nowotworów w tych drogach, z wyjątkiem raka pęcherzyka żółciowego [17].

**Aflatoksyny** to mikotoksyny wytwarzane przez grzyby *Aspergillus*, głównie *Aspergillus flavus* i *Aspergillus parasiticus*, które są wszechobecne w ciepłych, wilgotnych regionach świata. Aflatoksyny zanieczyszczają żywność przygotowaną z zakażonych zbóż, nasion oleistych, orzechów, przypraw, mleka i mięsa, przechowywaną w warunkach sprzyjających rozwojowi grzybów [18]. Rolę aflatoksyn w karcinogenezie pęcherzyka żółciowego potwierdza coraz większa liczba badań. Przypuszczalnym mechanizmem przyczyniającym się do karcinogenezy w pęcherzyku żółciowym jest przewlekła ekspozycja nabłonka pęcherzyka żółciowego na rakotwórcze metabolity aflatoksyn wydalanych z wątroby do żółci [19]. Ochratoksyna A jest kolejną mikotoksyną podejrzewaną o związek z rozwojem raka przewodów żółciowych. Ochratoksyna A jest wytwarzana przez gatunki *Penicillium* i *Aspergillus*, a jej obecność stwierdzono w przyprawach, zbożach i orzechach, a także w kakao, piwie i kawie [20], [21].

Od wielu lat trwają badania nad związkiem między narażeniem na **arsen**, wynikającym z naturalnego zanieczyszczenia wód gruntowych, a wzrostem ryzyka zachorowania na raka pęcherzyka żółciowego [22]. Zainteresowanie tym związkiem wynika częściowo z podobieństwa geograficznego rozmieszczenia zwiększonej obecności arsenu w wodzie i zachorowalności na raka pęcherzyka żółciowego. Badania wskazują również, że narażenie na inne metale (bor, lit, molibden, kadm, chrom, miedź i wanad) może wiązać się ze zwiększeniem ryzyka zachorowania, szczególnie u kobiet [23].

# MOŻLIWOŚCI PREWENCJI

Dotychczasowe badania skupiające się na potencjale leków powszechnie stosowanych w przewlekłych stanach zapalnych (NLPZ, statyny, metformina), jako środków chemoprewencyjnych w profilaktyce raka przewodów żółciowych i pęcherzyka żółciowego, nie przyniosły rozstrzygających rezultatów, chociaż w niektórych badaniach kliniczno-kontrolnych wykazano ich działanie prewencyjne [24]. W przypadku kwasu acetylosalicylowego wykazano, że rozpoczęcie stosowania w młodszym wieku i przez dłuższy okres może obniżyć ryzyko wystąpienia omawianych nowotworów [25], [26]. Wykazano także zmniejszone ryzyko raka pęcherzyka żółciowego u osób przyjmujących statyny w porównaniu z osobami ich nieprzyjmujących (ryzyko raka pęcherzyka żółciowego zmniejszyło się o 14% (HR 0,86; 95% CI: 0,67–1,09)) [4].

Mimo występowania komponentu genetycznego u chorych na raka pęcherzyka żółciowego, uważa się, że ponad  $\frac{3}{4}$  przypadków zachorowań można zapobiec. Wiedza o głównych czynnikach ryzyka implikuje działania profilaktyczne. Przede wszystkim należy dążyć do utrzymania należytnej masy ciała na poziomie indywidualnym (BMI w granicach 18,5-24,9), natomiast na poziomie populacyjnym wprowadzać programy ograniczające nadwagę i otyłość (edukacja, zachęcanie do aktywności fizycznej).

Wykazano również, że kobiety stosujące postmenopauzalną terapię estrogenową mogą zmniejszyć ryzyko rozwoju raka w obrębie pęcherzyka żółciowego i przewodów żółciowych nawet o 33% przechodząc z leczenia doustnego do terapii przezskórnej [27].

Zakażenie *S. typhi* występujące endemiczne w części Ameryki Łacińskiej i Azji może być skutecznie leczone dzięki szczepieniom i antybiotykom i w ten sposób ograniczać narażenie w tych regionach na raka pęcherzyka żółciowego. Zakażenie *H. billis*, również wiązane ze zwiększonym ryzykiem rozwoju raka w obrębie dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowym, w krajach rozwiniętych jest skutecznie leczone antybiotykami.



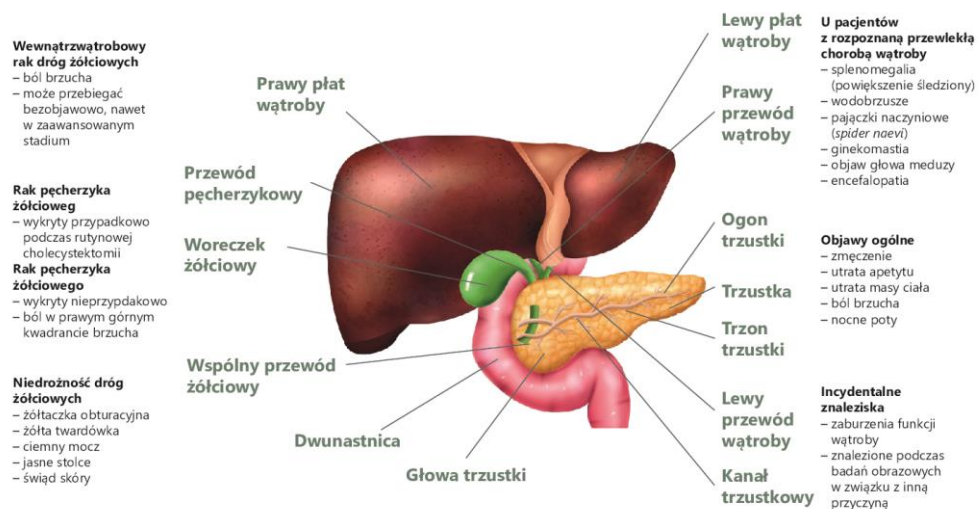
W Europie, dzięki wysokim standardom sanitarnym oraz wczesnemu stosowaniu antybiotyków w leczeniu duru brzuszego (tyfusu), nastąpiła niemal całkowita eradykacja tej choroby [27].

U osób, które mają podwyższone ryzyko zachorowania (kamica żółciowa, polipy pęcherzyka żółciowego), zaleca się regularne wykonywanie badań obrazowych pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych, jako działania z zakresu profilaktyki wtórnej. Polipy pęcherzyka żółciowego większe niż 10 mm powinny być usuwane.

W Polsce wciąż obserwuje się rosnący trend częstości występowania nadwagi i otyłości. W ciągu niemal 10 lat odsetek dorosłych osób z nadwagą i otyłością zwiększył się z 52% w 2010 roku do 59% w roku 2019 [28]. Niepokojącym zjawiskiem jest również zwiększanie się wskaźników nadwagi i otyłości u dzieci i młodzieży na całym świecie. Światowa Organizacja Zdrowia szacuje, że odsetek ten zwiększył się w latach 1975-2016 czterokrotnie, z 4% do 18% podkreślając, że problem nadmiernej masy ciała urósł już do rozmiarów epidemii [29]. Najczęstszą przyczyną nadwagi i otyłości jest brak równowagi energetycznej pomiędzy spożywanymi a wydatkowanymi kaloriami, wynikający ze zwiększonego spożycia produktów o dużej gęstości energetycznej oraz zwiększenia czasu przeznaczanego na siedzący tryb życia, co przekłada się na zmniejszoną aktywność fizyczną. Według raportu GUS z 2022 roku odsetek Polaków deklarujących uczestnictwo w sporcie lub rekreacji ruchowej zmniejszył się z 46,6% w 2016 roku do 38,8% w 2021 roku [30]. Zwiększone ryzyko występowania kamicy żółciowej obserwuje się również w przypadku szybkiego zmniejszenia masy ciała, np. na skutek stosowania restrykcyjnych diet odchudzających lub postów [31].

# OBJAWY I DIAGNOSTYKA

Objawy raka pęcherzyka żółciowego i przewodów żółciowych są niespecyficzne, a choroba rozwija się przez dłuższy czas bezobjawowo. Najczęstszymi objawami raka w obrębie dróg żółciowych są oznaki niedrożności dróg żółciowych, obejmujące: zażółcenie twardówki, żółtaczkę, jasne stolce, świąd skóry. Pacjenci odczuwają też objawy ogólne, takie jak: przewlekłe zmęczenie, utrata apetytu, zmniejszenie masy ciała. Na rycinie 2. przedstawiono najczęstsze objawy raka w obrębie dróg żółciowych.



Rycina 2. Schemat najczęstszych objawów w zależności od umiejscowienia nowotworu w obrębie dróg żółciowych

Późno pojawiające się objawy skłaniające do podjęcia diagnostyki w kierunku raka dróg żółciowych, zwykle rozpoczynają się w już zaawansowanym stadium choroby. Do postawienia diagnozy wykorzystuje się przezbrzuszne badanie ultrasonograficzne (czasem z podaniem kontrastu), tomografię komputerową i rezonans magnetyczny. Ponieważ rozpoczęcie leczenia jest możliwe jedynie po uzyskaniu materiału do badania histopatologicznego, wykorzystuje się metody endoskopowe do pobrania materiału, ale także do odbarczenia pacjenta (np. usunięcie zalegającej żółci).

Poszukiwanie nieinwazyjnych metod diagnostycznych nie przyniosło dotychczas przełomowych odkryć i nadal nie wprowadzono markerów nowotworowych do rutynowej diagnostyki nowotworów dróg żółciowych, przede wszystkim z powodu ograniczonej czułości i specyficzności.

# MOŻLIWOŚCI LECZENIA RAKA PĘCHERZYKA ŻÓŁCIOWEGO I PRZEWODÓW ŻÓŁCIOWYCH

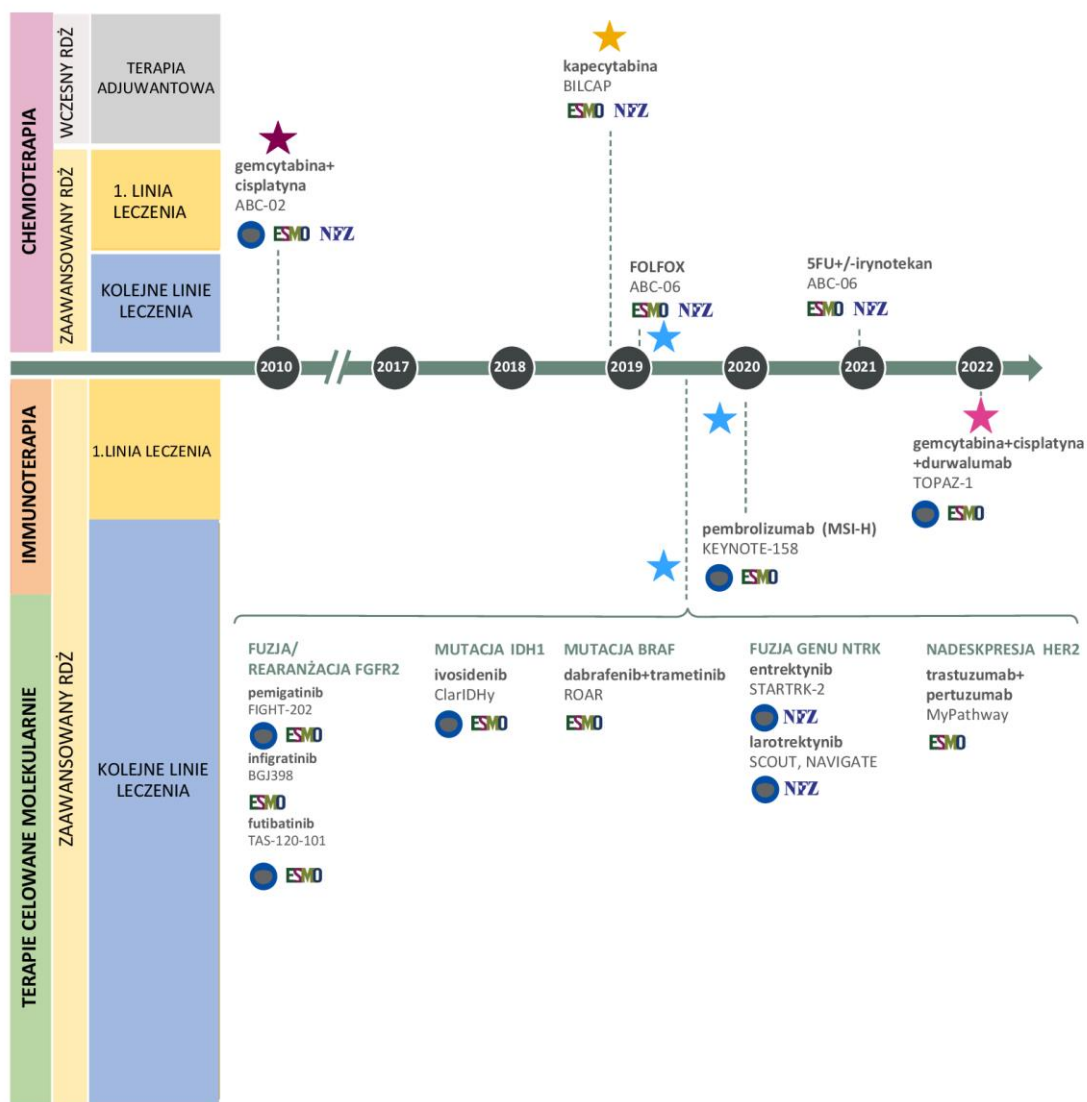
Radykalne leczenie chirurgiczne daje chorym największą szansę wyleczenia. Jednak położenie anatomiczne dróg żółciowych, umiejscowienie nowotworu w ich obrębie, a także możliwości wykonania całkowitej resekcji oraz stopień zaawansowania w momencie podjęcia interwencji chirurgicznej sprawiają, że u niewielu chorych (około 20%) możliwa jest radykalna onkologicznie resekcja guza. Wyniki badań wskazują jednak, że nawet u pacjentów operowanych z intencją wyleczenia (ITT) dochodzi do nawrotu choroby. W badaniu oceniającym nawrót u pierwotnie resekcyjnych pacjentów wykazano, że w ciągu 22 miesięcy od operacji do nawrotu dochodzi u ponad 70% pacjentów [32].

Próby włączenia radioterapii lub radiochemioterapii nie wykazały znaczącej poprawy przeżyć, a jakość dowodów, które wskazywałyby na poprawę wyników leczenia, jest niska. Obecnie prowadzone są badania kliniczne, w których łączy się radioterapię z chemioterapią, ale wyniki nadal są wątpliwe. Dolegliwości bólowe mogą być wskazaniem do radioterapii paliatywnej.

Postęp w leczeniu raka dróg żółciowych rozpoczął się w 2010 roku, kiedy na podstawie badania o akronimie ABC-02 prowadzonego w Wielkiej Brytanii i Japonii wykazano poprawę przeżycia całkowitego dzięki zastosowaniu skojarzenia gemcytabiny z cisplatyną w 1. linii leczenia zaawansowanego raka dróg żółciowych. Kolejny ważny krok stanowiło w 2019 roku wykazanie zasadności wprowadzenia terapii adjuwantowej w przebiegu leczenia raka dróg żółciowych. W badaniu prospektywnym III fazy o akronimie BILCAP wykazano poprawę mediany przeżycia (53 miesiące vs 36 miesięcy) dzięki zastosowaniu kapecytabiny [33]. Kolejne publikacje badań w latach 2019-2020 to dowody naukowe na zasadność wdrożenia drugiej i dalszych linii leczenia z wykorzystaniem chemioterapii (schemat FOLFOX), immunoterapii

(pembrolizumab), czy też terapii celowanych molekularnie (leki ukierunkowane na fuzję/rearanżację FGFR2, mutację IDH1, mutację BRAF, fuzję genu NTRK, nadekspresję HER2). Rok 2022 przyniósł natomiast pierwszą od ponad 10 lat zmianę w zakresie leczenia 1. linii raka dróg żółciowych. W oparciu o wyniki badania TOPAZ-1 wykazano, że dołożenie durwalumabu do skojarzenia gemcytabiny z cisplatyną, czyli dotychczasowego standardu leczenia, istotnie wydłuża przeżycie całkowite.

Rycina 3 przedstawia kalendarium rozwoju terapii systemowych raka dróg żółciowych. W zestawieniu tym ujęto wszystkie terapie, które zostały zarejestrowane przez Europejską Agencję Leków (EMA), lub ujęte są w przygotowanych przez ESMO wytycznych klinicznych dotyczących leczenia raka dróg żółciowych.



- ★ **gemcytabina+cisplatyna:** pierwsza terapia dla chorych z rakiem dróg żółciowych z udowodnionym wpływem na czas przeżycia całkowitego
- ★ **kapecytabina:** wprowadzenie chemioterapii w leczeniu adjuwantowym wydłuża przeżycie całkowite
- ★ **FOLFOX, pembrolizumab, terapie celowane molekularnie:** leczenie po progresji poprawia przeżycie wolne od progresji lub przeżycie całkowite u chorych z rakiem dróg żółciowych
- ★ **gemcytabina+cisplatyna+durwalumab:** immunoterapia durwalumabem w skojarzeniu z dotychczasowym standardem terapeutycznym wydłuża czas przeżycia całkowitego u chorych z rakiem dróg żółciowych
- terapia zarejestrowana przez Europejską Agencję Leków EMA
- ESMO terapia rekomendowana w wytycznych ESMO dot. leczenia raka dróg żółciowych
- NFZ terapia objęta refundacją w Polsce

Daty przedstawione na osi czasu odnoszą się do publikacji wyników badań klinicznych dla poszczególnych schematów leczenia.

Rycina 3. Kalendarium rozwoju terapii systemowej w leczeniu raka dróg żółciowych. Opracowanie własne na podstawie [34].

Tabela 5. Możliwości leczenia raka dróg żółciowych

	Rodzaj terapii	Akronim badania	Faza badania	Rejestracja EMA	Rekomendacja ESMO	Refundacja
<b>WCZESNY ETAP ZAAWANSOWANIA RAKA DRÓG ŻÓŁCIOWYCH</b>						
<b>terapia adjuwantowa</b>						
kapecytabina		BILCAP	3		<b>ESMO</b>	<b>NFZ</b>
<b>ZAAWANSOWANIE MIEJSCOWE LUB UOGÓLNIONE RAKA DRÓG ŻÓŁCIOWYCH</b>						
<b>1 linia leczenia</b>						
gemcytabina+cisplatyna		ABC-02	3		<b>ESMO</b>	<b>NFZ</b>
gemcytabina+cisplatyna +durwalumab		TOPAZ	3		<b>ESMO</b>	
<b>kolejne linie leczenia</b>						
FOLFOX		ABC-06	3		<b>ESMO</b>	<b>NFZ</b>
5FU+/-irynotekan		NIFTY	2b		<b>ESMO</b>	<b>NFZ</b>
ivosidenib		mutacja IDH1 ClarIDHy	3		<b>ESMO</b>	
pemigatinib		fuzja/rearanżacja FGFR2 FIGHT-202	2		<b>ESMO</b>	
infigratinib		fuzja/rearanżacja FGFR2 BGJ398	2		<b>ESMO</b>	
futibatinib		fuzja/rearanżacja FGFR2 TAS-120-101	2		<b>ESMO</b>	
dabrafenib+trametinib		mutacja BRAF ROAR	2		<b>ESMO</b>	
pembrolizumab		MSI-H/dMMR KEYNOTE-158	2		<b>ESMO</b>	
trastuzumab +pertuzumab		nadekspresja HER2 MyPathway	2		<b>ESMO</b>	
entrektytib*		fuzja genu NTRK STARTRK-2	2			<b>NFZ</b>
larotrektytib*		fuzja genu NTRK SCOUT, NAVIGATE	2			<b>NFZ</b>

**Legenda:**



chemioterapia



terapia celowana molekularnie



terapia rekomendowana przez wytyczne ESMO dot. leczenia raka dróg żółciowych



immunoterapia



terapia zarejestrowana przez Europejską Agencję Leków EMA



terapia objęta refundacją w Polsce

\* Terapia stosowana niezależnie od umiejscowienia nowotworu w organizmie.

W Polsce od wielu lat w leczeniu pacjentów z rakiem dróg żółciowych stosowana jest gemcytabina z cisplatyną lub 5 fluorouracyl, który jest włączony do

schematu FOLFOX lub stosowany w monoterapii. Na podstawie badania TOPAZ-1, opublikowanego w 2022 roku, do schematu gemcytabina z cisplatiną dołączono również Durwalumab.

## EPIDEMIOLOGIA ZACHOROWALNOŚCI NA NOWOTWORY C23-C24

Mimo rzadkości występowania raka pęcherzyka żółciowego i przewodów żółciowych, w niektórych obszarach geograficznych częstość występowania tego nowotworu jest wyższa. Dokładne dane dotyczące częstości występowania raka pęcherzyka żółciowego na całym świecie są trudne do ustalenia ze względu na trudności w wykrywaniu i diagnozowaniu raka dróg żółciowych, szczególnie w warunkach ograniczonych zasobów medycznych, sprzętowych i finansowych, zwłaszcza w krajach o niskim i średnim wskaźniku rozwoju społecznego (HDI), gdzie specjalistyczne obrazowanie jamy brzusznej nie jest powszechnie dostępne.

W bazie danych Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (IARC) [35] szacunki na 2020 rok wskazują, że rak pęcherzyka żółciowego stanowi około 1% wszystkich zgonów z powodu nowotworów (85 tys.), a rocznie diagnozuje się około 116 tys. nowych przypadków (Globocan 2020 [36]). Na świecie rak pęcherzyka żółciowego nieproporcjonalnie częściej dotyka kobiety w stosunku do mężczyzn – sex ratio (M/K) wynosi 0,55. Nowotwory pęcherzyka żółciowego występują głównie po 40 roku życia, wcześniej zdarzają się sporadycznie. Ponad 58% nowych zachorowań występuje w krajach ekonomicznie słabo rozwiniętych. Nowotwory pęcherzyka żółciowego są jednym z nielicznych nowotworów, które występują częściej u kobiet – ryzyko względne szacuje się na około 1,5. Największe zagrożenie tym nowotworem obserwuje się w Melanezji (mężczyźni  $1,5/10^5$ , kobiety  $1,6/10^5$ ), Azji Południowo-Wschodniej (mężczyźni  $1/10^5$ , kobiety  $2,3/10^5$ ). Najniższą zachorowalność notuje się



w zachodniej części Azji (mężczyźni około  $0,5/10^5$ , kobiety  $0,6/10^5$ ). Częstość zgonów z powodu nowotworów dróg żółciowych nie odbiega od liczby zachorowań ze względu na złe rokowanie tego nowotworu. Średnie przeżycie to zaledwie 6 miesięcy, natomiast wskaźniki 5-letnich przeżyć kształtują się na poziomie 5-15%. Częstość zachorowań i zgonów z powodu nowotworów pęcherzyka żółciowego zmniejsza się w krajach europejskich, szczególnie szybko w krajach o historycznie wysokim zagrożeniu (Węgry, Czechy, Słowacja), czego przyczyną może być wzrastająca liczba wykonywanych cholecystektomii [36].

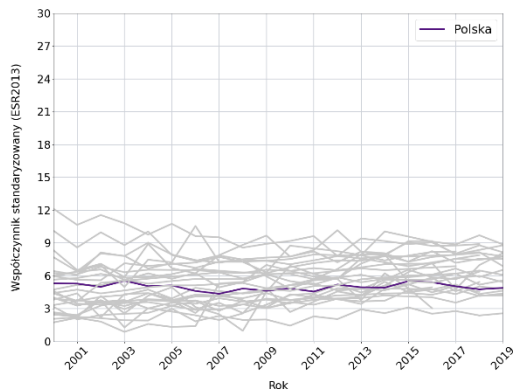
Badania epidemiologiczne wskazują na uderzające dysproporcje geograficzne i etniczne – niezwykle wysokie występowanie nowotworów pęcherzyka żółciowego wśród Amerykańskich Indian, podwyższone w Azji Południowo-Wschodniej, ale dość niskie wśród pozostałych mieszkańców obu Ameryk i na świecie. Wiek, płeć żeńska, wrodzone anomalie dróg żółciowych i predyspozycje genetyczne stanowią ważne, niemodyfikowalne czynniki ryzyka.

Częstość występowania i przypuszczalne przyczyny różnią się w zależności od umiejscowienia raka w obrębie dróg żółciowych, ale także od geograficznej lokalizacji miejsca zamieszkania. Częstość występowania raka dróg żółciowych jest niska w krajach o wysokim indeksie rozwoju społecznego ( $0,35-2/10^5$ ). W regionach endemicznego występowania tego nowotworu (Tajlandia, Chiny) zachorowalność jest nawet 40 razy wyższa [37]. Częstość występowania raka wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych rośnie w krajach o wysokim PKB - dane z Wielkiej Brytanii, USA i innych krajów wskazują stały wzrost zachorowalności z  $0,1/10^5$  do  $0,6/10^5$  w ciągu ostatnich dekad [38].

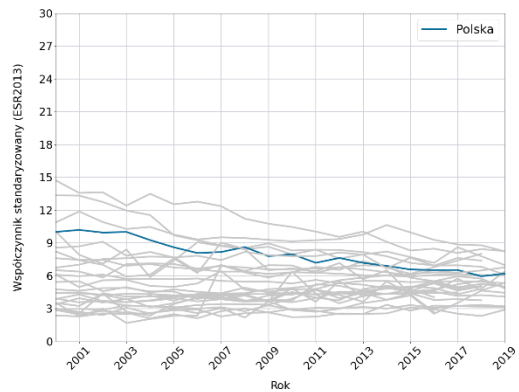
W przypadku raka pęcherzyka żółciowego największą częstość występowania stwierdza się w Ameryce Południowej (Boliwia, Chile) i w niektórych regionach Azji (Korea, Pakistan) (GCO [36]).

W ostatnich dwóch dekadach w Europie umieralność mężczyzn pozostaje na stałym poziomie zarówno w populacji generalnej (wszystkie grupy wieku), jak i w przypadku grupy o najwyższym ryzyku (40 lat i więcej). W krajach, w których

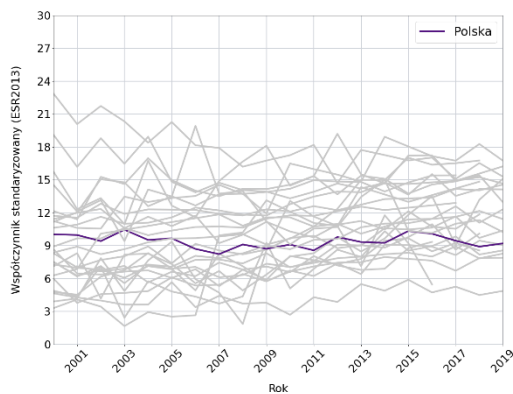
w przeszłości obserwowano najwyższą umieralność (Węgry, Czechy, Słowacja, Polska) widoczny jest spadek (Ryc. 4, 6). Wśród kobiet w większości krajów widoczna jest malejąca tendencja umieralności, z tym że wyjątkiem z rosnącą od około dekady umieralnością są takie kraje jak Portugalia, Niderlandy, Niemcy, Włochy i Wielka Brytania (Ryc. 5 i 7). Polska na tle innych krajów europejskich charakteryzuje się niezmiennym, średnim poziomem umieralności mężczyzn zarówno ogółem (wszystkie grupy wiekowe, Ryc. 4) jak i w grupie podwyższonego ryzyka (powyżej 40 roku życia, Ryc. 6). W przypadku kobiet umieralność w Polsce plasuje się nieco powyżej przeciętnych wartości współczynników, zarówno w całej populacji (Ryc. 5) jak i wśród kobiet po 40 roku życia (Ryc. 7), niemniej jednak widoczna jest wyraźna malejąca tendencja umieralności.



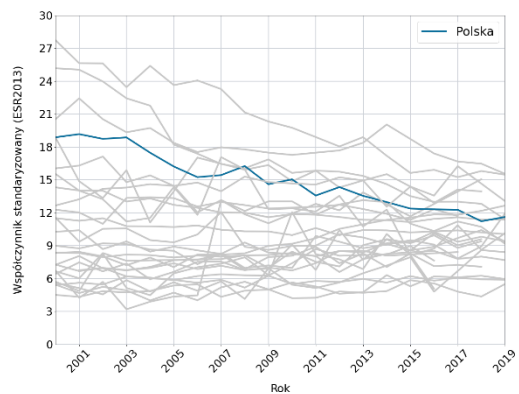
Rycina 4. Umieralność na nowotwory dróg żółciowych w Polsce na tle krajów europejskich, mężczyźni, wszystkie grupy wieku



Rycina 5. Umieralność na nowotwory dróg żółciowych w Polsce na tle krajów europejskich, kobiety, wszystkie grupy wieku



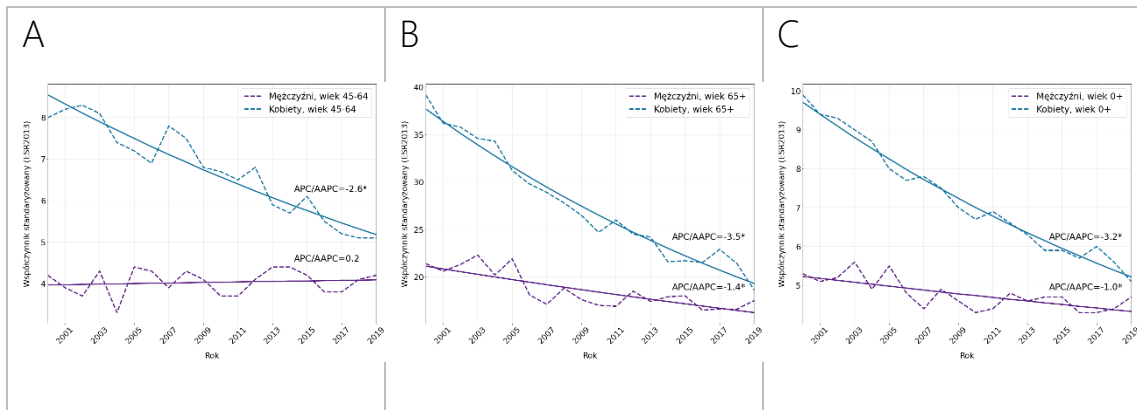
Rycina 6. Umieralność na nowotwory dróg żółciowych w Polsce na tle krajów europejskich, mężczyźni, 40 lat i więcej



Rycina 7. Umieralność na nowotwory dróg żółciowych w Polsce na tle krajów europejskich, kobiety, 40 lat i więcej

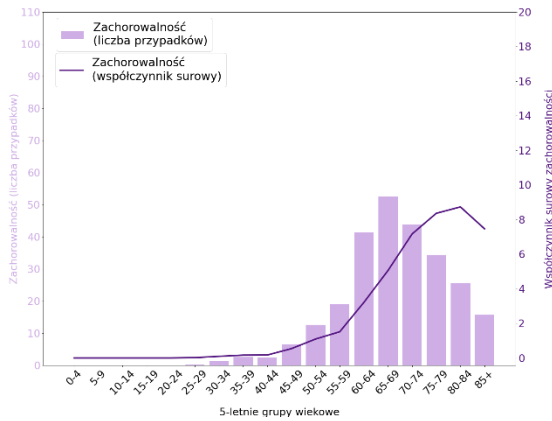
W Polsce nowotwory dróg żółciowych stanowią około 1% zachorowań i 2,5% zgonów. W bazie KRN w 2019 roku zanotowano niemal 1 720 zachorowań i 1 750 zgonów z powodu nowotworów w obrębie dróg żółciowych. Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia w 2019 roku sprawozdano świadczenia medyczne z rozpoznaniem raka w obrębie dróg żółciowych u 2 216 osób. Nowotwory pęcherzyka żółciowego w polskiej populacji występują 1,4 razy częściej wśród kobiet niż wśród mężczyzn, chociaż w przeszłości przewaga ta była większa. Zagrożenie nowotworami dróg żółciowych rośnie liniowo z wiekiem po 40. roku życia, natomiast

85% tych nowotworów występuje po 60. roku życia. Zarówno zachorowalność jak i umieralność u obu płci rosną wraz z wiekiem (Ryc. 9-12).

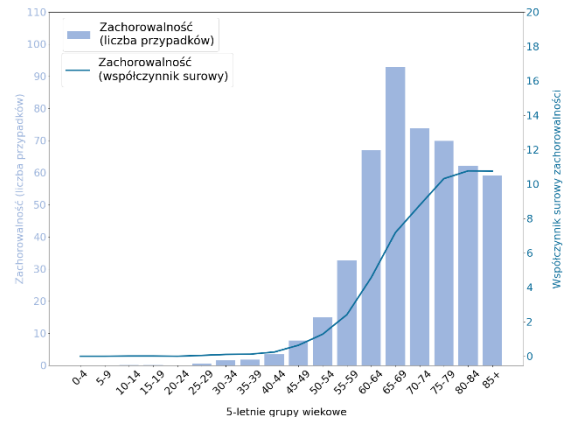


Rycina 8. Trendy zachorowalności na raka dróg żółciowych w Polsce. A. Pacjenci w wieku 45-64; B. Pacjenci w wieku 65 lat i więcej, C. Wszystkie grupy wieku. APC/AAPC – średnie tempo zmiany w %; \*wartość istotna statystycznie.

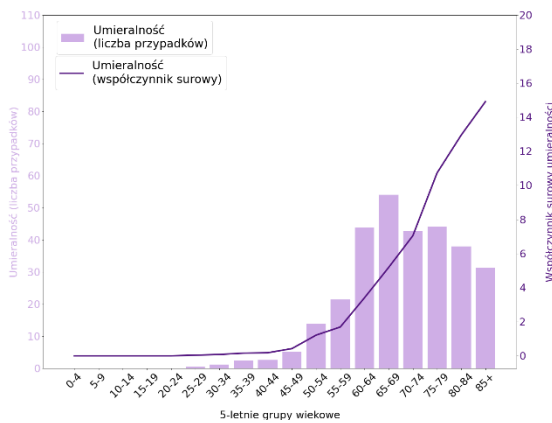
W populacji kobiet od dwóch dekad wciąż jest obserwowany malejący trend zachorowalności. Tempo spadku (APC – *Average Percentage Change*) zachorowalności kobiet w wieku 45-64 lat wynosi -2,6% rocznie, natomiast w starszej grupie wieku wynosi -3,5% rocznie (w całej populacji kobiet tempo spadku zachorowalności wynosi -3,2%). Wśród mężczyzn w średnim wieku zmiana współczynników zachorowalności jest nieistotna statystycznie. Korzystny trend malejący zachorowalności obserwuje się dla mężczyzn w starszym wieku (APC = -1,4%) i w populacji generalnej (APC = -1,0%).



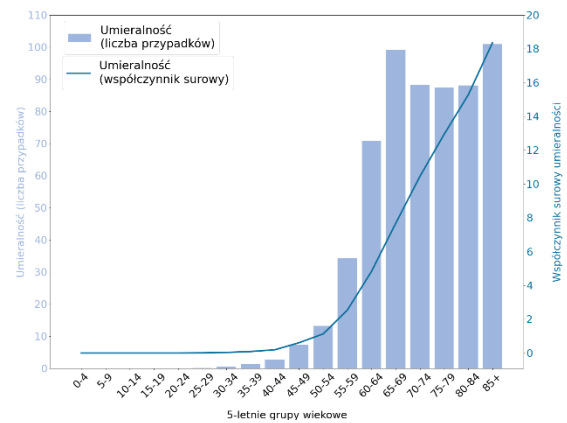
Rycina 9. Liczba zachorowań i surowy współczynnik zachorowalności w grupach wieku, Polska (dane KRN), mężczyźni



Rycina 10. Liczba zachorowań i surowy współczynnik zachorowalności w grupach wieku, Polska (dane KRN), kobiety

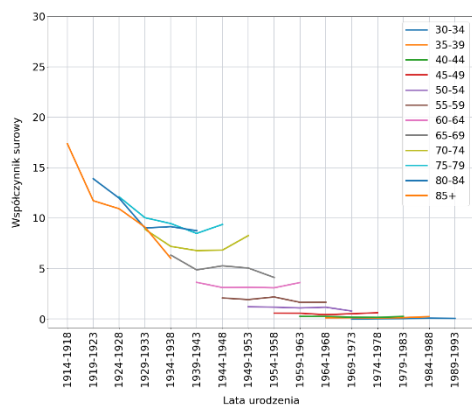


Rycina 11. Liczba zgonów i surowy współczynnik umieralności w grupach wieku, Polska (dane KRN), mężczyźni

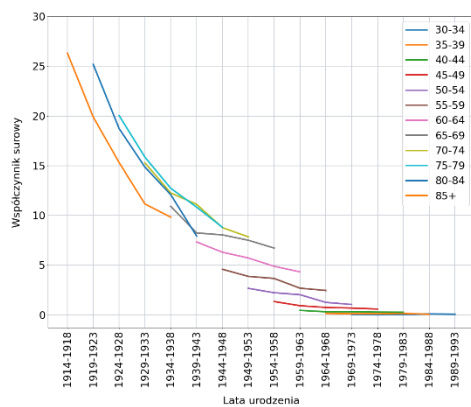


Rycina 12. Liczba zgonów i surowy współczynnik umieralności w grupach wieku, Polska (dane KRN), kobiety

Analiza umieralności według grup wieku w zależności od roku urodzenia (analiza kohortowa) wśród mężczyzn wskazuje na utrzymywanie się ryzyka zgonu w kolejnych kohortach urodzeniowych (Ryc. 13). W przypadku kobiet widoczne natomiast jest zjawisko systematycznego spadku ryzyka zgonu w poszczególnych grupach wiekowych wraz z przechodzeniem do młodszych kohort urodzeniowych (urodzonych później) (Ryc. 14). Szczególnie zaznaczony spadek dotyczy najstarszych grup wiekowych (po 70 roku życia).



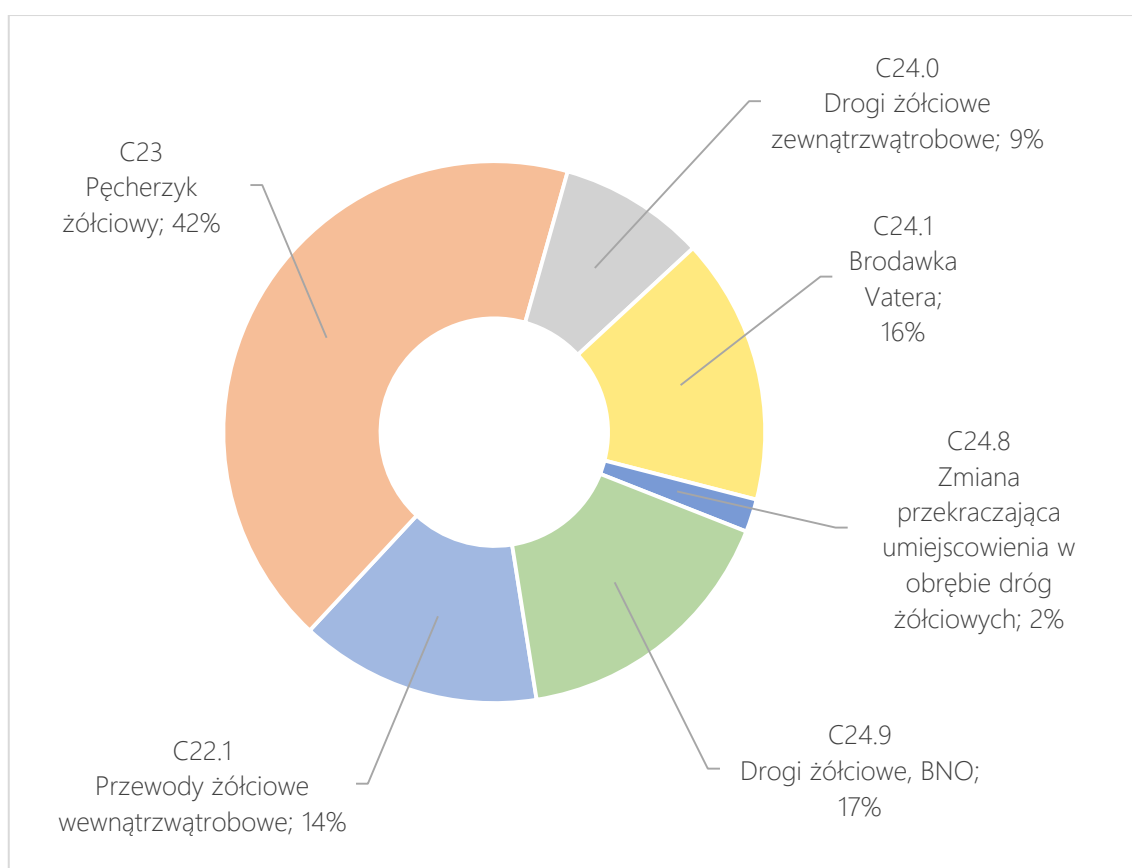
Rycina 13. Analiza kohortowa umieralności na nowotwory dróg żółciowych w Polsce, mężczyźni (dane KRN)



Rycina 14. Analiza kohortowa umieralności na nowotwory dróg żółciowych w Polsce, kobiety (dane KRN)

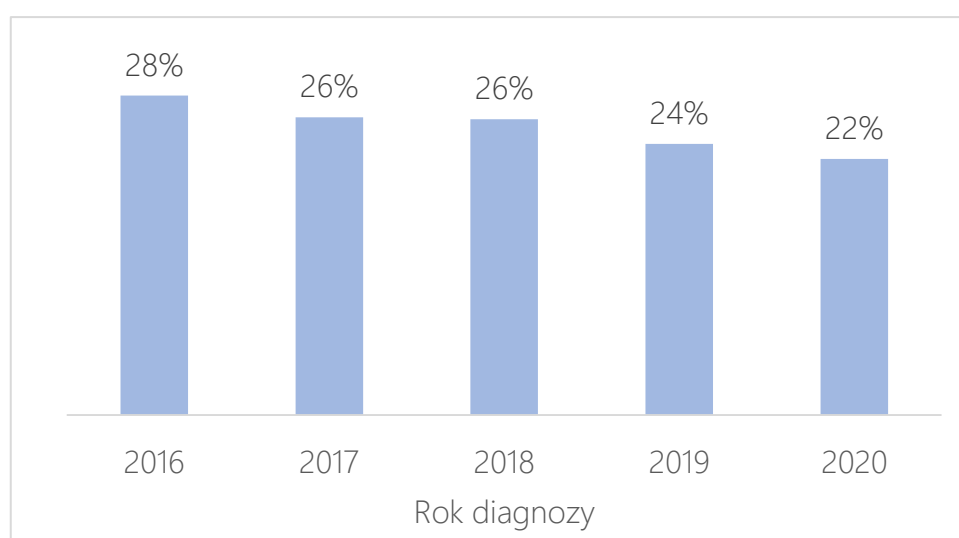
# ANALIZA ZBIORU KRAJOWEGO REJESTRU NOWOTWORÓW

Termin „drogi żółciowe” odnosi się do kilku różnych struktur anatomicznych, ale coraz częściej pojawia się postulat, aby traktować je oddzielnie. W Polsce najwyższą częstość występowania raka w obrębie dróg żółciowych obserwuje się w przypadku lokalizacji w pęcherzyku żółciowym (42%), następnie w brodawce Vatera (16%), wewnątrzwątrobowych przewodach żółciowych (14%) i zewnątrzwątrobowych przewodach żółciowych (9%). W 17% przypadków nie został określony precyzyjny punkt wyjścia nowotworu, natomiast u 2% pacjentów zmiana przekraczała jedno umiejscowienie w obrębie dróg żółciowych (Ryc. 15).



Rycina 15. Częstość występowania nowotworów w przewodach żółciowych według lokalizacji topograficznej (diagnoza w latach 2016-2020 – dane KRN)

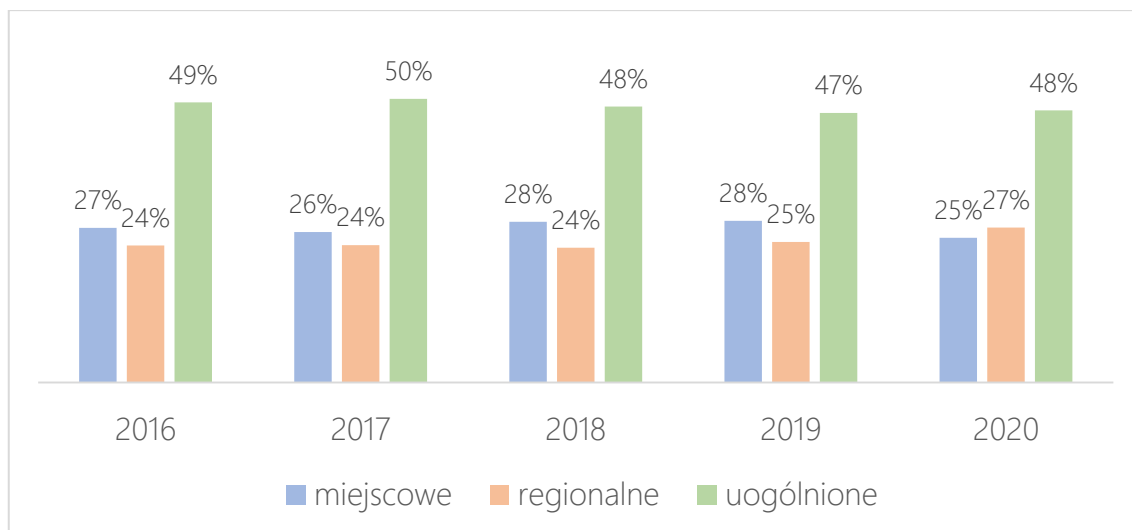
Stopień zaawansowania w momencie diagnozy w znacznym stopniu determinuje możliwości leczenia, a w szczególności podjęcie interwencji chirurgicznej. W zbiorze Krajowego Rejestru Nowotworów udział pacjentów, u których nie określono stopnia zaawansowania w latach 2016-2020 zmniejszył się o 6 punktów procentowych, ale nadal ponad 1/5 pacjentów zostaje zgłaszana do KRN bez określenia stopnia zaawansowania (Ryc. 16). Prezentowany dalej rozkład stopni zaawansowania (patrz: *Materiał i metoda*) jest wyliczony po wyłączeniu osób bez określonego stopnia zaawansowania.



Rycina 16. Brak określonego stadium zaawansowania w zgłoszonych do KRN przypadkach nowotworów dróg żółciowych w latach 2016-2020

Rozkład zaawansowania w latach 2016-2020 w zasadzie pozostaje niezmienny. Około 1/4 pacjentów jest rozpoznawana w stadium miejscowym. W 2020 roku odsetek pacjentów rozpoznanych w stadium miejscowym zmniejszył się w stosunku do poprzednich lat, jednak może wynikać z trudności rozpoczęcia diagnostyki związanych ograniczeniami systemu ochrony zdrowia w okresie pandemii COVID-19. Udział pacjentów rozpoznanych w regionalnym stadium zaawansowania utrzymywał się na poziomie około 25%, jednak ze wzrostem o 2pp. w 2020 roku. W Polsce niemal połowa pacjentów rozpoczyna leczenie w uogólnionym stadium zaawansowania (Ryc. 17).

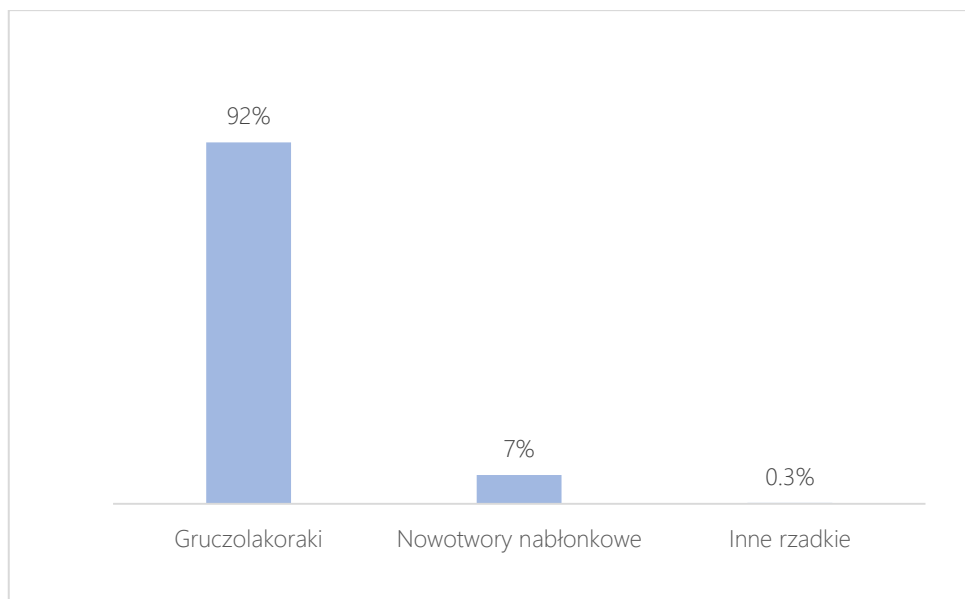




Rycina 17. Stadium zaawansowania nowotworów dróg żółciowych w zbiorze zachorowań zgłoszonych do KRN w latach 2016-2020. \*wykluczone braki danych

Według informacji zawartych w bazie SEER w USA (dane za lata 2006-2017) wśród osób z określonym stadium zaawansowania pacjenci w stadium miejscowym stanowili 27,8%, w stadium regionalnym 42,5%, a w stadium zaawansowanym 29,8%. W przypadku 16% pacjentów stadium zaawansowania w chwili rozpoznania pozostawało nieznane [39].

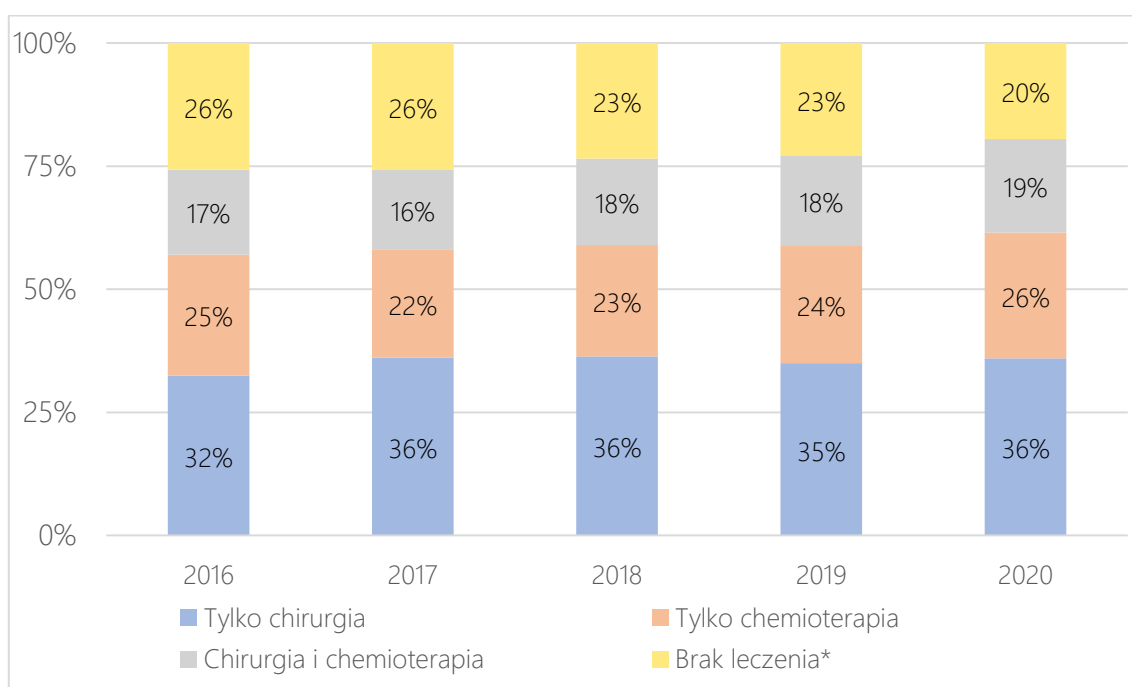
W piśmiennictwie poświęconym nowotworowym dróg żółciowych wskazuje się, że raki gruczołowe są najczęstszym typem morfologicznym - występują w około 90% przypadków. W danych Krajowego Rejestru Nowotworów ta prawidłowość jest również widoczna: 92% przypadków stanowiły gruczolakoraki, 7% raki nabłonkowe i 0,3% inne rzadkie postaci morfologiczne (Ryc. 18). Odsetek pacjentów, którzy zostali wykluczeni z analizy ze względu na niedokładnie określone typy morfologiczne nowotworu wynosił 21%.



Rycina 18. Grupy morfologiczne nowotworów dróg żółciowych zgłoszonych do KRN w latach 2016-2020\*. \*wykluczone niedokładnie określone typy morfologiczne nowotworu – 21% przypadków

# LECZENIE PACJENTÓW Z NOWOTWORAMI DRÓG ŻÓŁCIOWYCH (C23-C24) W POLSCE NA PODSTAWIE DANYCH NFZ

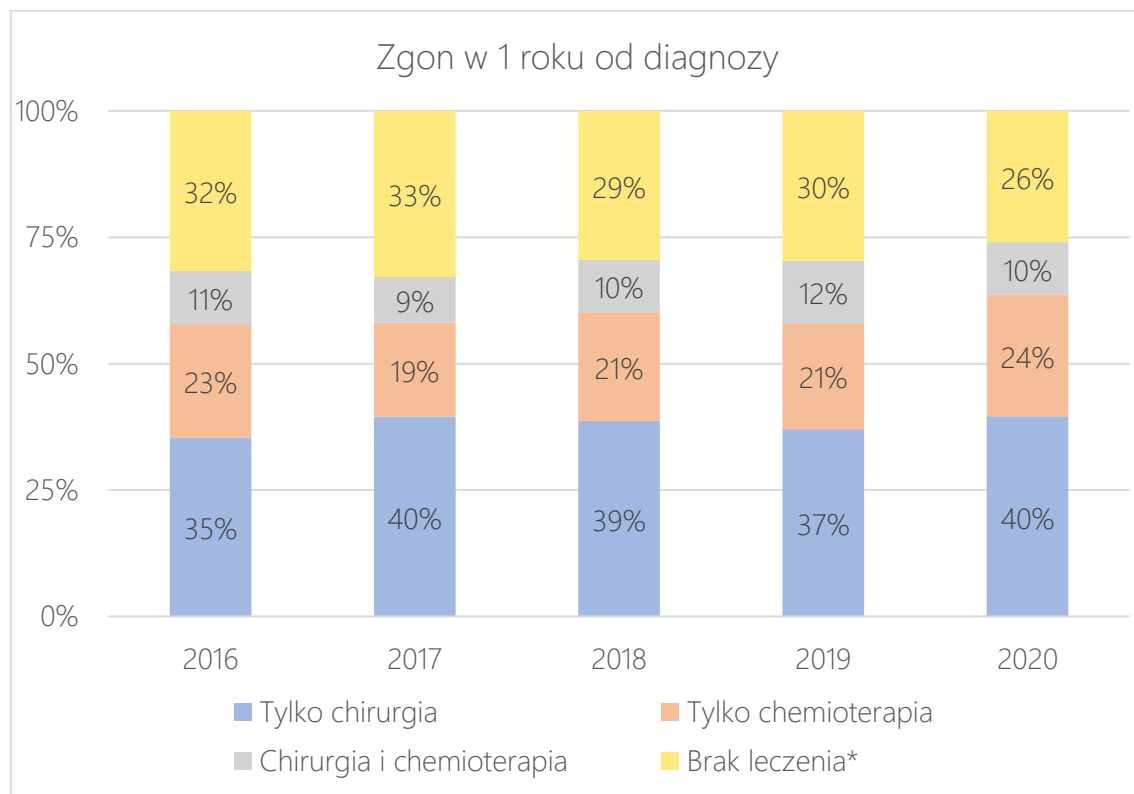
Analiza zastosowanego leczenia została przeprowadzona na podstawie danych sprawozdawczych Narodowego Funduszu Zdrowia (za lata 2016-2020). Leczenie zachowawcze uznano za brak leczenia przeciwnowotworowego.



Rycina 19. Leczenie zastosowane u pacjentów chorych na nowotwory przewodów żółciowych zdiagnozowanych w latach 2016-2020 (dane NFZ). \*Leczenie zachowawcze

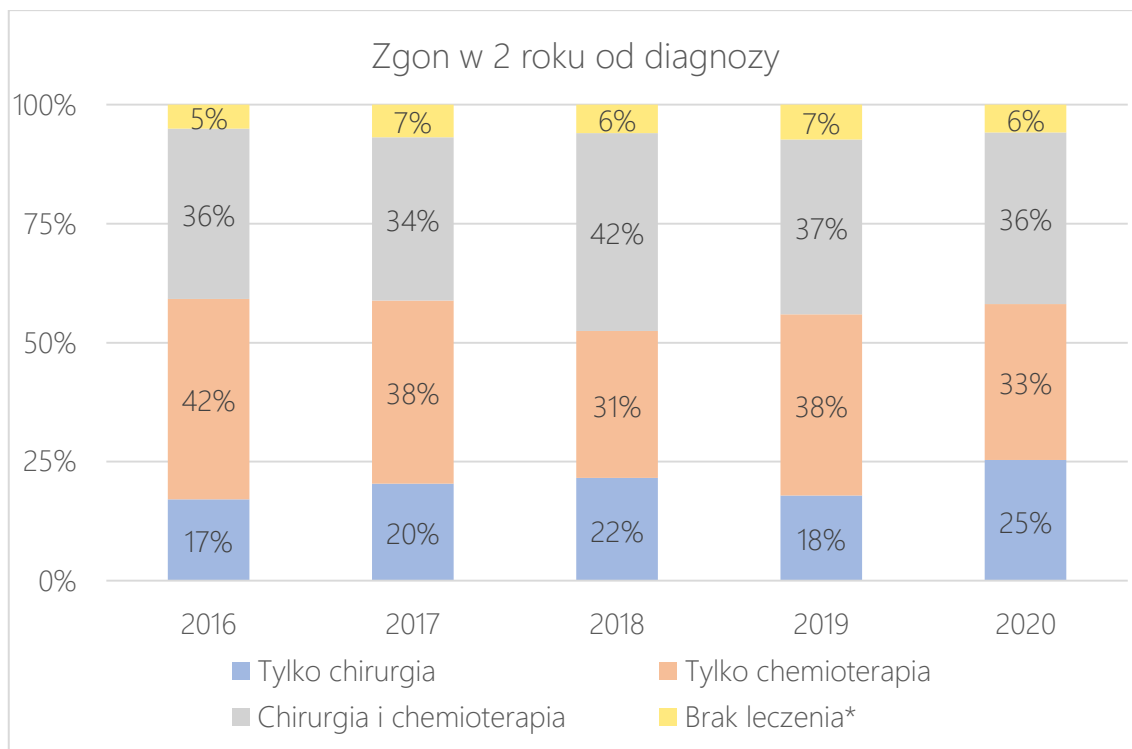
W latach 2016-2020 odsetek pacjentów, których jedyną terapią była chirurgia wzrósł z 32% w 2016r. do 36% w kolejnych latach. Samo leczenie systemowe otrzymywało około ¼ pacjentów, jednak w latach 2017 i 2018 odsetek ten zmniejszył się do 22-23%. Odsetek pacjentów leczonych tylko systemowo był najwyższy wśród pacjentów

rozpoznanych w 2020 r. (26%). Leczenie skojarzone (chirurgia i leczenie systemowe) otrzymywało mniej niż  $\frac{1}{5}$  pacjentów, przy czym odsetek ten była najwyższy (19%) wśród rozpoznanych w 2020r. W latach 2016-2020 znacznie zmniejszył się odsetek pacjentów, którym zaoferowano jedynie leczenie zachowawcze. Odsetki w tej grupie zmniejszyły się z 26% do 20% (Ryc. 19).



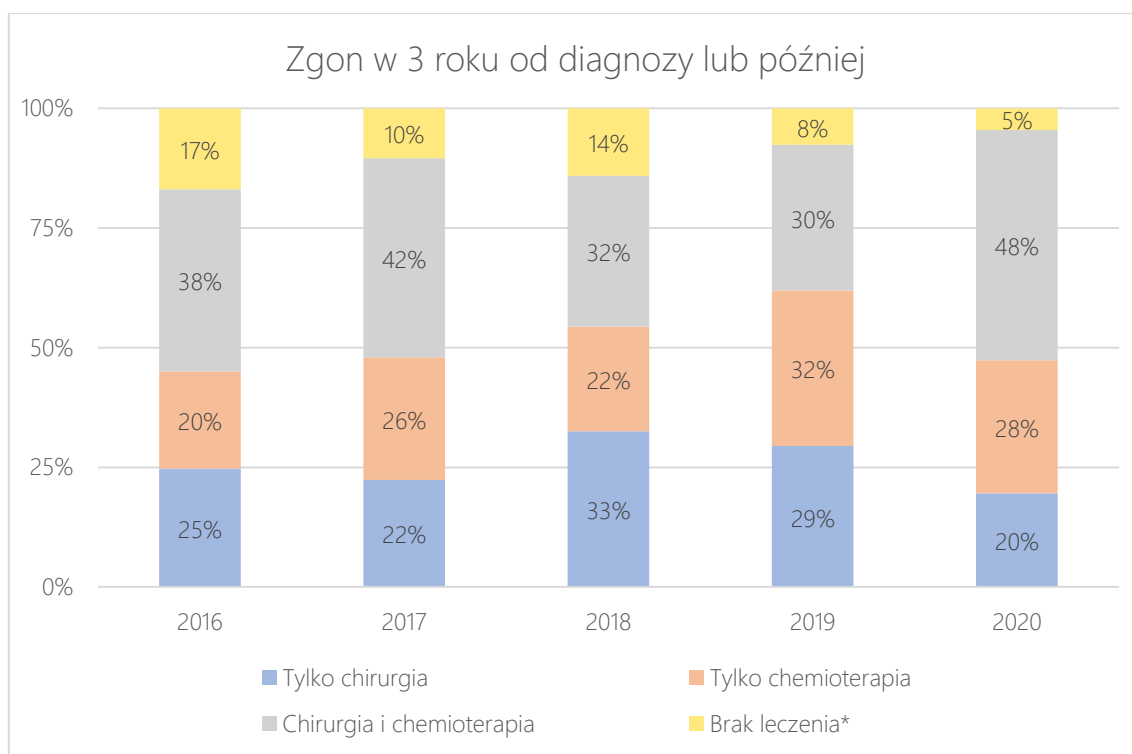
Rycina 20. Leczenie zastosowane u pacjentów chorych na nowotwory dróg żółciowych zdiagnozowanych w latach 2016-2020, którzy zmarli w 1 roku od diagnozy (dane NFZ).  
\*Leczenie zachowawcze

Wśród pacjentów, którzy zmarli w ciągu pierwszego roku od diagnozy, najczęściej wdrożone było leczenie chirurgiczne (40%). Około 26% pacjentów uzyskało jedynie leczenie zachowawcze; odsetek ten zmniejszył się o 4 pp. wśród pacjentów rozpoznanych w 2020r. w stosunku do rozpoznanych w 2019r. (30%). W całym analizowanym okresie zaledwie 10% pacjentów otrzymywało leczenie skojarzone (chirurgia i chemioterapia). W grupie pacjentów, którzy otrzymali wyłącznie chemioterapię odsetek ten wahał się od 19% (rozpoznani w 2017r.) do 24% (rozpoznani w 2020r.) (Ryc. 20).



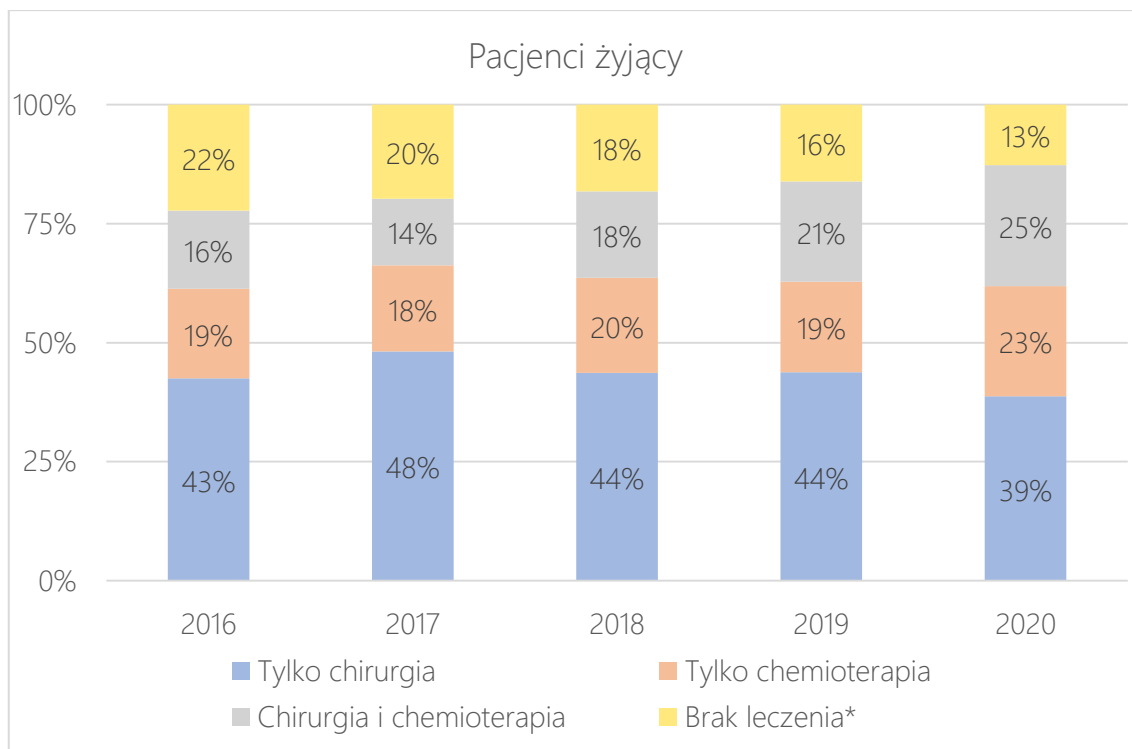
Rycina 21. Leczenie zastosowane u pacjentów chorych na nowotwory dróg żółciowych zdiagnozowanych w latach 2016-2020, którzy zmarli w 2 roku od diagnozy (dane NFZ).  
\*Leczenie zachowawcze

Wśród pacjentów, którzy zmarli w ciągu drugiego roku od diagnozy, najczęściej wdrażane było leczenie systemowe (34-42%). W całym analizowanym okresie leczenie skojarzone (chirurgia i chemioterapia) było równie często stosowaną opcją terapeutyczną (34-42%). Około 20% pacjentów miało wykonane jedynie leczenie chirurgiczne (17-25%), przy czym u pacjentów rozpoznanych w roku 2020 odsetek ten był najwyższy (25%). Zaledwie 5-7% pacjentów miało wdrożone jedynie leczenie zachowawcze (Ryc. 21).



Rycina 22. Leczenie zastosowane u pacjentów chorych na nowotwory dróg żółciowych zdiagnozowanych w latach 2016-2020, którzy zmarli w 3 roku lub później od diagnozy (dane NFZ). \*Leczenie zachowawcze

Wśród pacjentów, którzy zmarli w trzecim roku od diagnozy (Ryc. 22) najczęściej wdrażaną terapią było leczenie skojarzone (chirurgia i chemioterapia). Odsetek pacjentów, którzy byli tak leczeni wynosił od 32% wśród pacjentów zdiagnozowanych w 2018r. do 48% wśród pacjentów zdiagnozowanych w 2020r. Odsetek pacjentów, wobec których wdrożono chirurgię, jako jedyną metodę leczenia, wahał się od 20% wśród pacjentów zdiagnozowanych w 2020 roku do 33% wśród pacjentów zdiagnozowanych w 2018r. Wśród pacjentów, wobec których jedyną metodą leczenia była chemioterapia, widoczny jest wzrost odsetka pacjentów otrzymujących taki rodzaj leczenia (z 20% do 32% w kolejnych latach). Wśród pacjentów zdiagnozowanych w 2020r. odsetek ten zmniejszył się o 4 pp. (do 28%). W latach 2016-2020 drastycznie zmniejszył się odsetek osób korzystających jedynie z leczenia zachowawczego (z 17% do 5%).

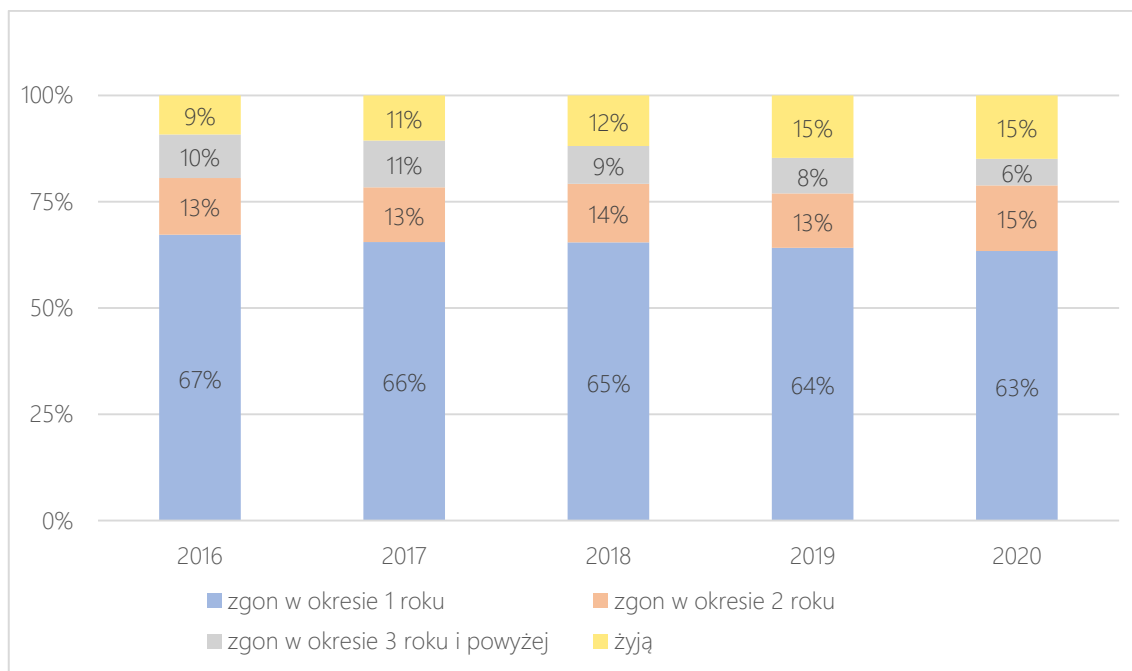


Rycina 23. . Leczenie zastosowane u pacjentów chorych na nowotwory dróg żółciowych zdiagnozowanych w latach 2016-2020, którzy przeżyli do końca okresu obserwacji (dane NFZ, 15 XI 2023). \*Leczenie zachowawcze

Pacjenci, którzy przeżyli ponad 3 lata od diagnozy w większości byli leczeni wyłącznie chirurgią (Ryc. 23). W latach 2016-2019 odsetek tak leczonych chorych wynosił od 44% do 48%, natomiast wśród pacjentów zdiagnozowanych w 2020 roku zmniejszył się o 5 pp. w stosunku do poprzedniego roku (prawdopodobnie przez pandemię Covid-19). W latach 2016-2020 wzrastał odsetek pacjentów, którzy mieli wdrożoną terapię skojarzoną (chirurgia plus chemioterapia): z 16% w 2016r. do 25% w 2020r. Odsetek pacjentów leczonych wyłącznie chemioterapią oscylował wokół 20%, 23% pacjentów rozpoznanych w 2020r. było leczonych wyłącznie tą metodą. Wyraźnie zmniejszał się odsetek pacjentów, którzy mieli ordynowane jedynie leczenie zachowawcze (z 22% wśród pacjentów zdiagnozowanych w 2016r. do 13% wśród zdiagnozowanych w 2020r.).

Opublikowane dane dotyczące leczenia raka dróg żółciowych wskazują, że w USA w latach 2012-2017) 40% pacjentów, jako pierwszą linię leczenia miało ordynowaną chirurgię, u około 15% pierwszą linię leczenia nie była chirurgia. Około

44% pacjentów nie miało wdrożonego aktywnego leczenia przeciwnowotworowego. U około 1,5% nie było możliwe określenie początkowego leczenia [39].



Rycina 24. Chorzy na nowotwory przewodów żółciowych zdiagnozowane w latach 2016-2020, według czasu przeżycia od diagnozy (dane NFZ)

Analiza czasu przeżycia w zależności od roku rozpoznania nie pozwala na jednoznaczną ocenę postępów leczenia raka dróg żółciowych w Polsce (Ryc. 24). W analizowanym okresie (według roku diagnozy) zmniejszył się odsetek pacjentów, którzy nie przeżyli roku od diagnozy (z 67% wśród zdiagnozowanych w 2016r. do 63% wśród zdiagnozowanych w 2020r.). Korzystnym zjawiskiem jest zwiększenie odsetka osób, które zmarły w ciągu drugiego roku od diagnozy (13% vs 15%) oraz zwiększenie udziału osób, które przeżyły 3 lata i więcej od diagnozy (9% wśród rozpoznanych w 2016r. vs 15% wśród rozpoznanych w 2020r.). Zmniejszył się odsetek osób, które przeżyły 3 lata po diagnozie (10% vs 6%).

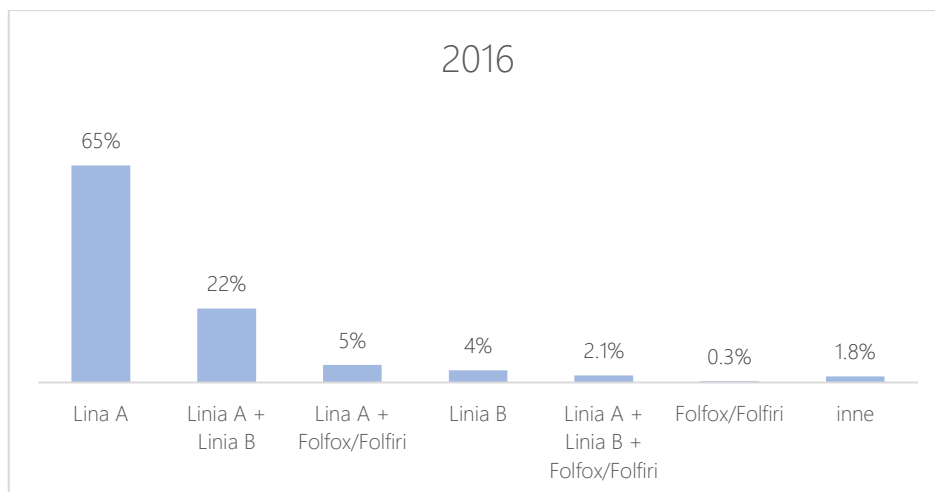


# LECZENIE SYSTEMOWE

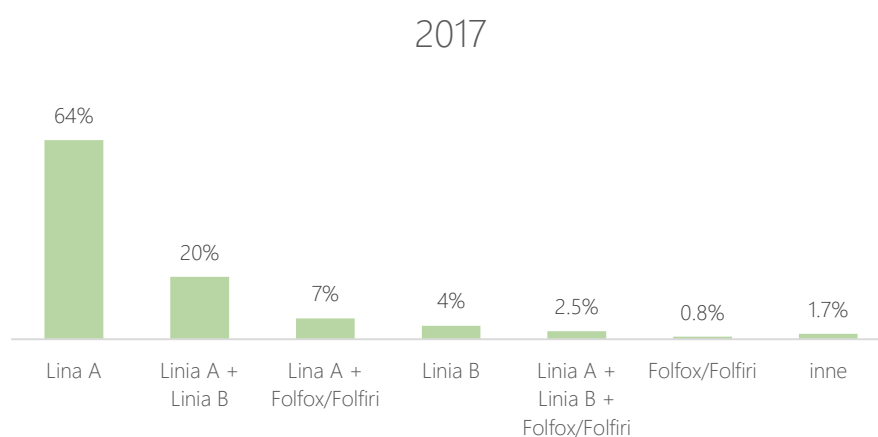
Na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia oceniono częstość i sekwencje leczenia systemowego (Tab. 5) w Polsce w zależności od roku rozpoznania (Ryc. 25-29). Na początku okresu obserwacji większość pacjentów była leczona Cisplatyną i/lub Gemcytabiną (65% wśród rozpoznanych w 2016r.) – linia A. Z czasem odsetek ten zmniejszał się: 64% wśród pacjentów rozpoznanych w 2017r., 56% w 2018r., 60% w 2019r. 55% w 2020r. Drugim najczęstszym leczeniem systemowym było łączne wykorzystanie Cisplatyny i Gemcytabiny (linia A) oraz Fluorouracylu i Kapecytabiny (linia B). Taką terapię otrzymywała około 1/5 pacjentów. Leczenie kombinacją leków z linii A oraz schematów FOLFOX lub FOLFIRI w omawianym okresie otrzymywało coraz więcej pacjentów: 5% pacjentów zdiagnozowanych w 2016r. vs 11% pacjentów zdiagnozowanych w 2020r. W 2018r. nastąpił znaczący wzrost odsetka pacjentów otrzymujących Fluorouracyl i Kapecytabinę (linia B). 4% pacjentów rozpoznanych w 2016r. i 2017r. było leczonych lekami z linii B, natomiast od 2018 roku odsetek ten wzrósł o 4-5 punktów procentowych. Połączenie leków z linii A i B ze schematami Folfox lub Folfiri wykorzystywano w leczeniu około 2% pacjentów. Leczenie wyłącznie schematem Folfox lub Folfiri otrzymywało około 1% pacjentów. Leczenie innymi kombinacjami leków stosowane jest u maksimum 2% pacjentów.

Tabela 6. Zastosowane kategorie

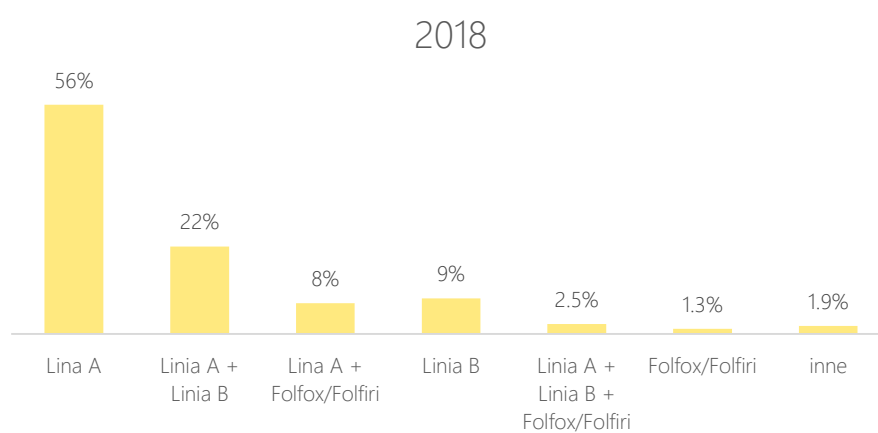
Linia A	Cisplatyna + Gemcytabina
Lina B	Fluorouracyl + Capecitabine
Schematy	Folfox (Oxaliplatine + Fluorouracyl) Folfiri (Irynotekan + Fluorouracyl)



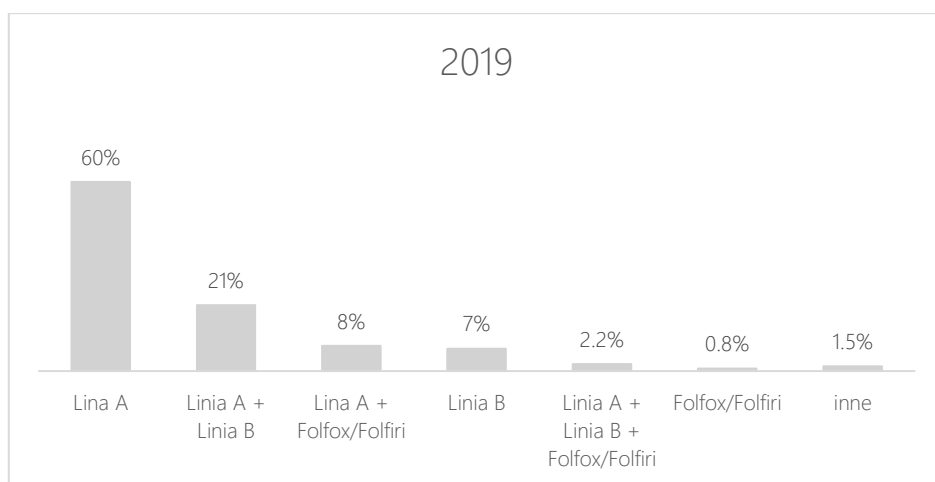
Rycina 25. Leczenie systemowe u pacjentów leczonych w 2016 r. (dane NFZ)



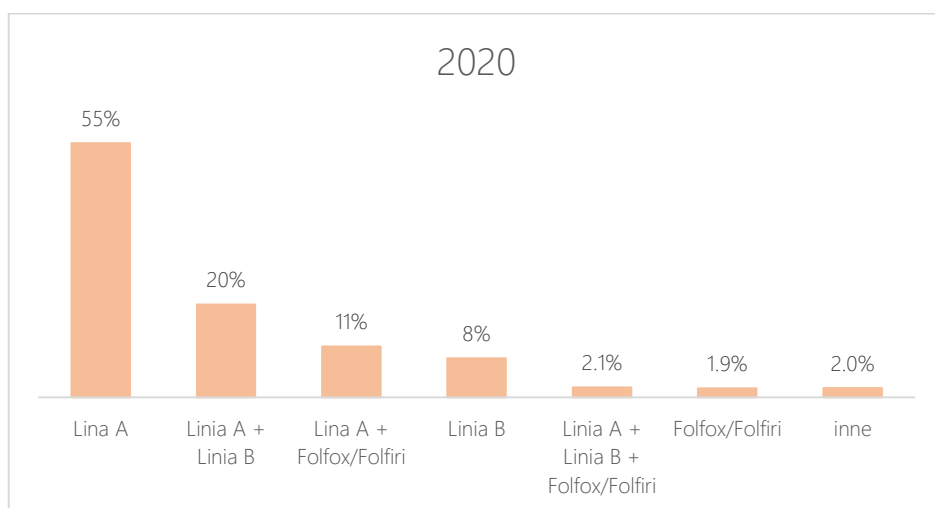
Rycina 26. Leczenie systemowe u pacjentów leczonych w 2017 r. (dane NFZ)



Rycina 27. Leczenie systemowe u pacjentów leczonych w 2018 r. (dane NFZ)

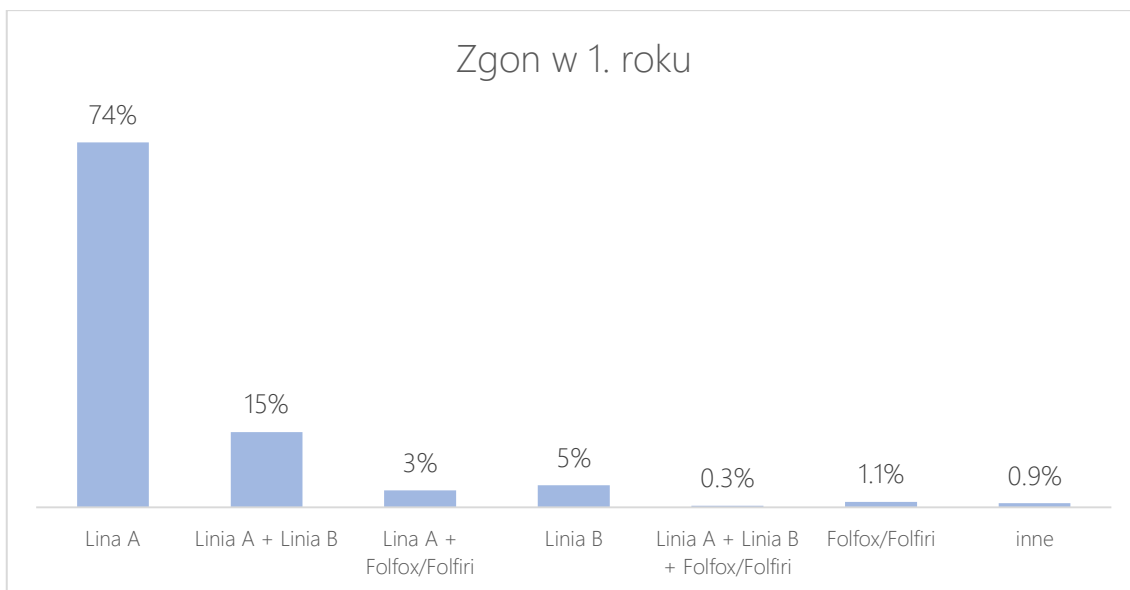


Rycina 28. Leczenie systemowe u pacjentów leczonych w 2019 r. (dane NFZ)



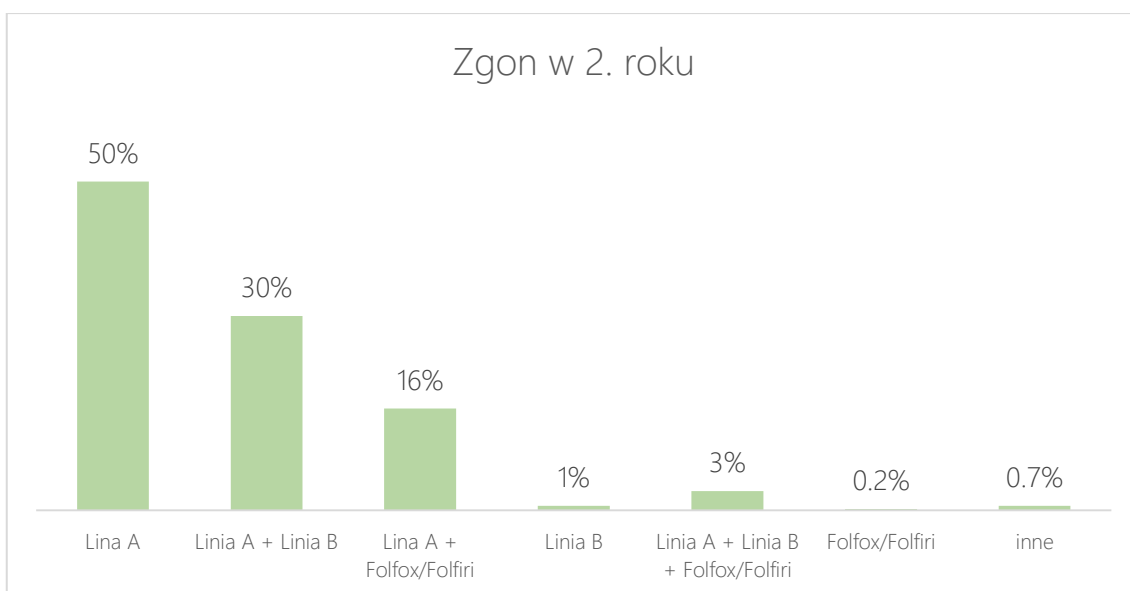
Rycina 29. Leczenie systemowe u pacjentów leczonych w 2020 r. (dane NFZ)

Graficznie przedstawiono związek między zastosowaną kombinacją leczenia a odsetkiem pacjentów zmarłych w określonych interwałach czasowych (zgon do roku od diagnozy, zgon w drugim i trzecim roku od diagnozy oraz zgon po upływie 3 lat i więcej od diagnozy) (Ryc. 30-33).



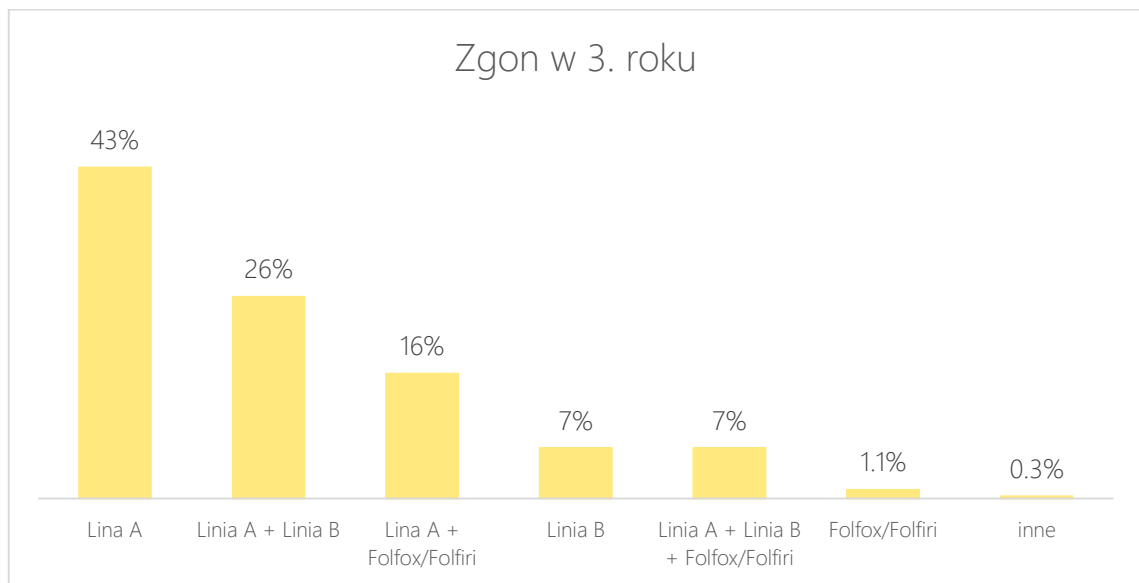
Rycina 30. Leczenie wdrożone u pacjentów z rozpoznaniem nowotworu dróg żółciowych w latach 2016-2020 u pacjentów, którzy zmarli w ciągu pierwszego roku od diagnozy (dane NFZ)

Pacjenci, którzy zmarli w pierwszym roku od diagnozy (bez względu na rok rozpoznania) najczęściej byli leczeni substancjami z linii A (74% pacjentów). 15% pacjentów, którzy zmarli w ciągu 1 roku, otrzymało leki z linii A i B. Pozostali (11%) otrzymywali pozostałe kombinacje leków, najwięcej osób leki z linii B (5%).



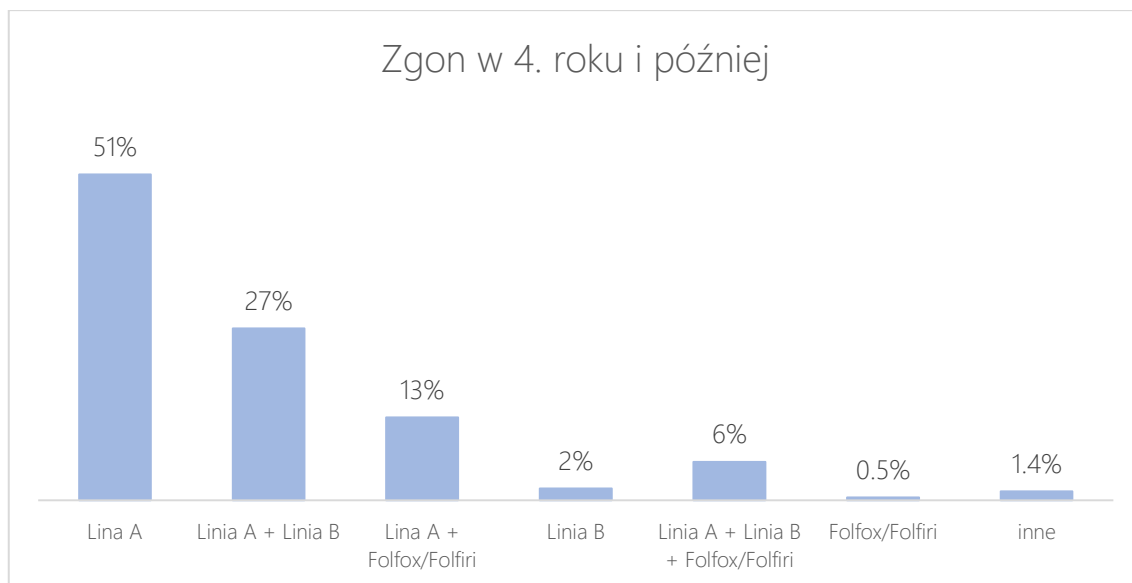
Rycina 31. Leczenie wdrożone u pacjentów z rozpoznaniem nowotworu dróg żółciowych w latach 2016-2020 u pacjentów, którzy zmarli w ciągu drugiego roku od diagnozy (dane NFZ)

Pacjenci, którzy zmarli w drugim roku od rozpoznania (bez względu na rok rozpoznania), najczęściej byli leczeni lekami linii A (50%), lekami z połączonych linii A i B (26%), Lekami z linii A i schematu Folfox lub Folfiri. Leczenie lekami wyłącznie z linii B otrzymało 7% pacjentów, taki sam odsetek pacjentów (7%) otrzymał leki z linii A i B oraz schemat Folfox lub Folfiri. U 1,1% chorych zastosowano schematy Folfox/Folfiri.



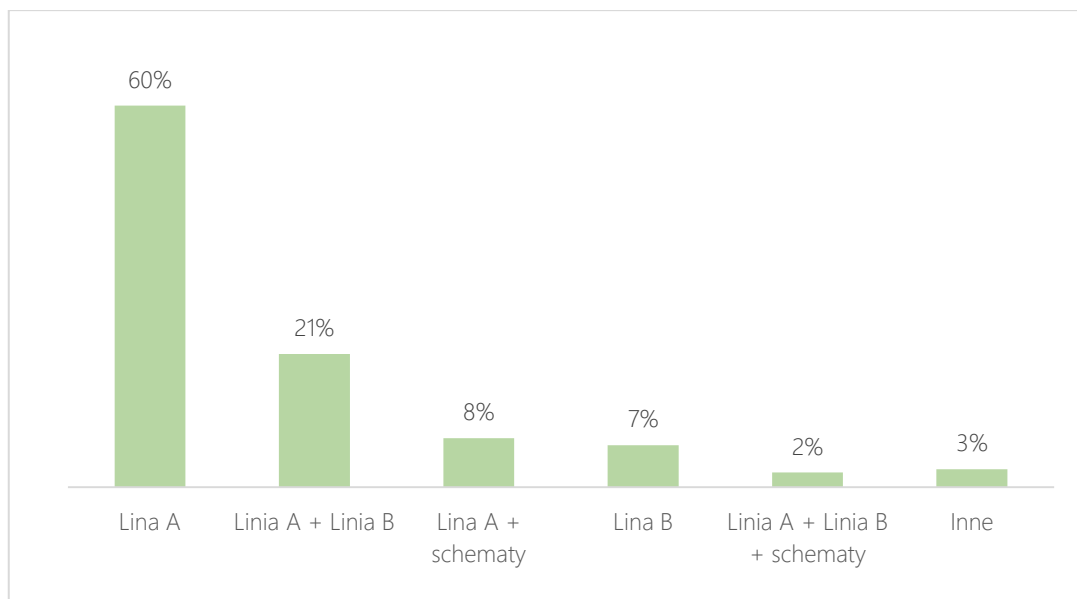
Rycina 32. Leczenie wdrożone u pacjentów z rozpoznaniem nowotworu dróg żółciowych w latach 2016-2020 u pacjentów, którzy zmarli w ciągu trzeciego roku od diagnozy (dane NFZ)

Pacjenci, którzy zmarli w ciągu trzeciego roku od diagnozy najczęściej otrzymywali leki z linii A (43%), z linii A i B (26%) oraz z linii A w połączeniu ze schematem Folfox lub Folfiri. Odsetek pacjentów otrzymujących leki z linii B lub z połączonych linii A i B wraz ze schematem Folfox lub Folfiri wynosił 7% w obu przypadkach. Leczenie wyłącznie schematem Folfox lub Folfiri otrzymało 1,1% pacjentów w tej grupie.



Rycina 33. Leczenie wdrożone u pacjentów z rozpoznaniem nowotworu dróg żółciowych w latach 2016-2020 u pacjentów, którzy zmarli w ciągu czwartego roku od diagnozy lub później (dane NFZ)

Pacjenci, którzy przeżyli 3 lata i więcej (zgon w czwartym roku od diagnozy lub później) w połowie byli leczeni lekami z linii A (Cisplatyna z Gemcitabiną). Niemal  $\frac{1}{3}$  otrzymała leczenie substancjami z połączonych linii A i B (Fluorouracyl + Kapecytybina). Około  $\frac{1}{10}$  pacjentów (13%) była leczona według linii A z dołączeniem schematu Folfox i/lub Folfiri. Pacjenci leczeni lekami linii B (Fluorouracyl z Kapecytabiną) stanowili 2%, natomiast leczeni obiema liniami (A i B) z dołączeniem schematów Folfox i/lub Folfiri stanowili 6% grupy, która przeżyła ponad 3 lata.



Rycina 34. Leczenie wdrożone pacjentów chorych na nowotwory dróg żółciowych zdiagnozowane w latach 2016-2020

Podsumowanie najczęstszych sposobów leczenia pacjentów chorych na raka dróg żółciowych przedstawia Ryc. 34. Większość pacjentów (60%) zdiagnozowanych w latach 2016-2020 otrzymywała leki z linii A. U około 20% chorych wdrożono leczenie połączonymi lekami linii A i B. Połączenie leków z linii A z schematem Folfox i/lub Folfiri otrzymało 8% pacjentów, natomiast leki z linii B (Fluorouracyl plus Kapecytabina) otrzymało 7% chorych. Nieznaczny odsetek (2%) otrzymał leczenie lekami linii A i B z dołączonym schematem Folfox lub/i Folfiri, 3% chorych było leczonych innymi lekami.

# SKUTECZNOŚĆ LECZENIA C23-C24 (PRZEŻYCIA WZGLĘDNE, PRZEŻYCIA OBSERWOWANE, KAPLAN-MEIER)

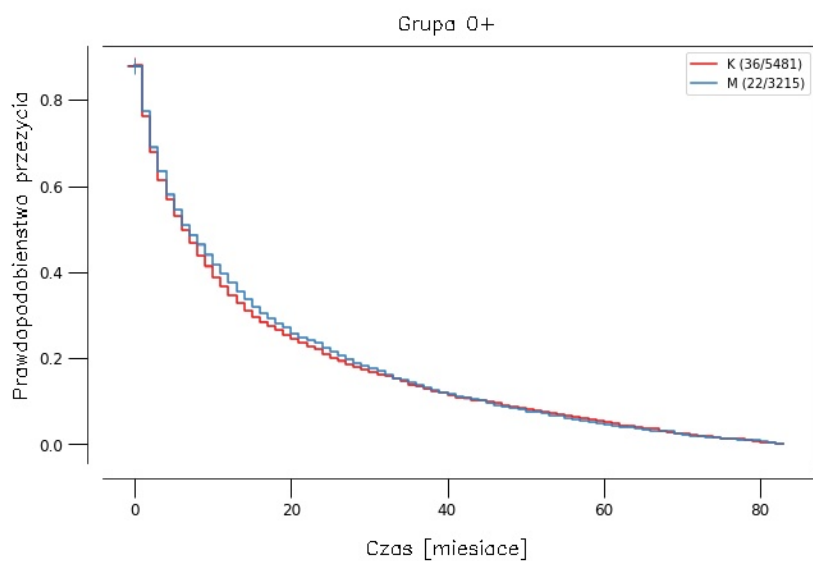
Ze względu na powszechność korzystania z analizy przeżyć Kaplana-Meiera (szczególnie do porównywania skuteczności terapii) przedstawiono wyniki tej analizy w trzech grupach wiekowych: dorośli w średnim wieku (45-64 lat), dorośli w starszym wieku (65 lat i więcej) oraz w populacji generalnej (wszystkie grupy wieku). Analiza przeżyć wykorzystująca estymator Kaplana-Meiera zwykle daje zaniżone wskaźniki przeżyć w stosunku do analizy przeżyć z wykorzystaniem estymatorów aktuarialnych (Ederer czy Pohar-Perme) [4].

Tabela 7. Przeżycia obserwowane, oszacowane metodą Kaplana-Meiera, dane KRN

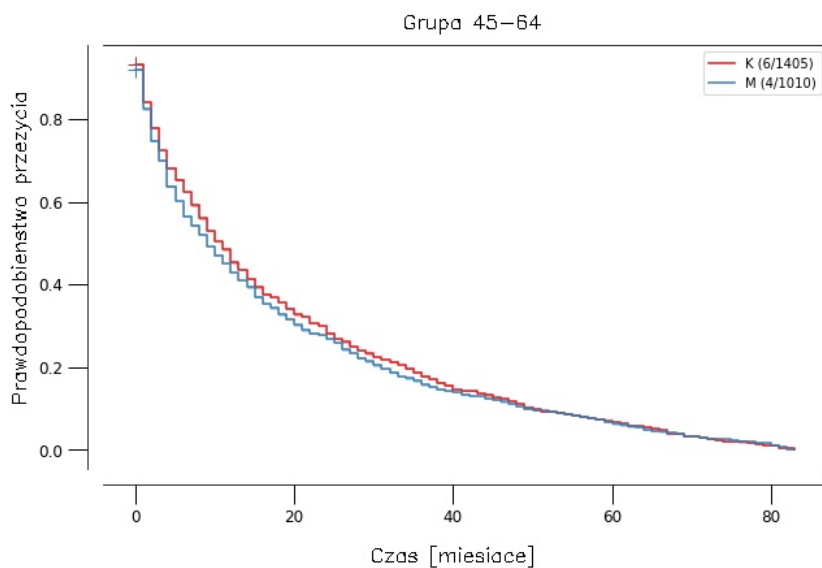
Grupa wiekowa	Mężczyźni			Kobiety		
	12 miesięcy	36 miesięcy	60 miesięcy	12 miesięcy	36 miesięcy	60 miesięcy
45-64	42,9%	15,7%	6,3%	45,3%	17,9%	6,8%
65+	34,4%	12,0%	3,5%	30,4%	11,6%	4,4%
0+	37,7%	13,7%	4,5%	34,5%	13,4%	5,0%

Analiza przeżyć z wykorzystaniem estymatora Kaplana-Meiera wskazuje na brak różnic czasu przeżycia pomiędzy mężczyznami a kobietami w populacji generalnej (Tab. 7., Ryc. 35). Podobnie w przypadku dorosłych w średnim wieku (Tab. 7, Ryc. 36) i w starszym wieku (Tab. 7, Ryc. 37) krzywe przeżyć nie separują się, a testy wskazują na brak istotności statystycznej. W analizie Kaplana-Meiera odsetek pacjentów, którzy przeżyli 12 miesięcy wynosił 37,65% dla mężczyzn i 34,5% dla kobiet, natomiast odsetek pacjentów, którzy przeżyli 60 miesięcy wynosił odpowiednio 4,5% i 5,0%.

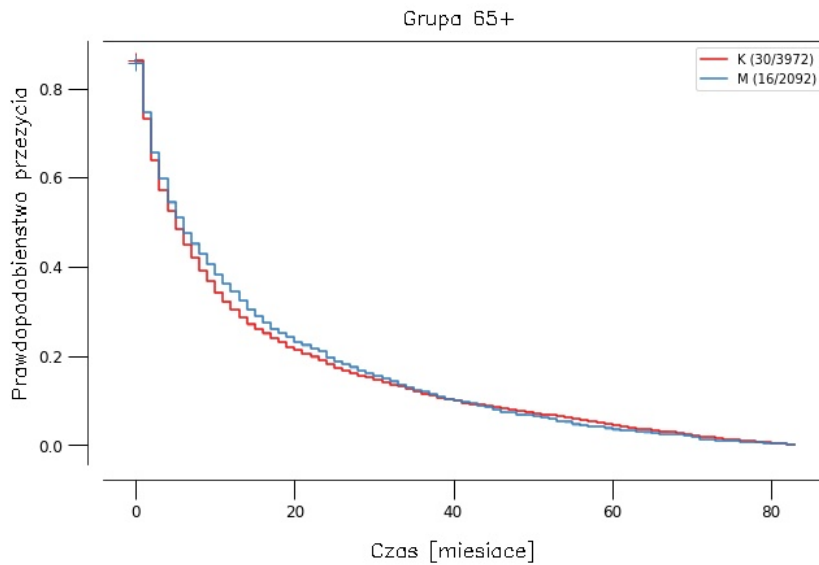




Rycina 35. Krzywa przeżycia pacjentów z nowotworami dróg żółciowych, wszystkie grupy wieku – estymator Kaplana-Meiera (dane KRN)



Rycina 36. Krzywa przeżycia pacjentów z nowotworami dróg żółciowych zdiagnozowanych w wieku 45-64 lata – estymator Kaplana-Meiera (dane KRN)



Rycina 37. Krzywa przeżycia pacjentów z nowotworami dróg żółciowych zdiagnozowanych w wieku 65 lat i więcej – estymator Kaplana-Meiera (dane KRN)

W badaniach populacyjnych właściwą miarą skuteczności leczenia są przeżycia względne, które oceniają prawdopodobieństwo przeżycia określonego czasu uwzględniając prawdopodobieństwo przeżycia w populacji generalnej (uwzględniając naturalną umieralność). Tak wyliczone wskaźniki przeżyć pozwalają na porównania międzynarodowe. Tabela 8 zawiera wskaźniki przeżyć względnych w Europie i jej regionach dla pacjentów diagnozowanych w latach 1999-2007. W Polsce wskaźniki przeżyć zarówno 1-roczone (28,6%) jak i 5-letnie (12,4%) nie odbiegały od średniej dla Europy Wschodniej (odpowiednio 28,7% i 12,5%) i były niższe niż średnia europejska (odpowiednio 40,1% i 16,6%).

Tabela 8. Wskaźniki przeżyć względnych chorych na raka pęcherzyka żółciowego i zewnątrzwartrobowych dróg żółciowych w wybranych regionach Europy, diagnoza 1999-2007, Eurocare-5 [40]

Region	Liczba przypadków	1-roczone przeżycie [%] (95% CI)	5-letnie przeżycie [%] (95% CI)
Polska	2 186	28,6 (26,6; 30,9)	12,4 (10,7; 14,4)
Północna Europa	7 078	38,1 (36,8; 39,4)	12,9 (11,9; 14,1)
Centralna Europa	19 264	43,4 (42,6; 44,2)	17,4 (16,7; 18,2)
Południowa Europa	16 910	37,9 (37,0; 38,8)	16,3 (15,5; 17,1)
Wschodnia Europa	14 427	28,7 (27,9; 29,6)	12,5 (11,8; 13,3)
Irlandia i Wielka Brytania	11 646	42,8 (41,8; 43,8)	17,8 (16,8; 18,8)
Europa	69 325	40,7 (40,1; 41,3)	16,6 (16,1; 17,2)

Tabela 9. Wskaźniki przeżyć chorych na raka pęcherzyka żółciowego i zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych według grup wiekowych w Europie, diagnoza 1999-2007, Eurocare-5 [40]

Wiek	Przeżycie	Mężczyźni		Kobiety		Obie płcie	
		Obserwowane	Względne	Obserwowane	Względne	Obserwowane	Względne
45-54	1-roczone	55,4	55,7	50,2	50,3	52,6	52,8
	3-letnie	31,0	31,5	28,3	28,5	29,4	29,8
	5-letnie	24,3	25,1	23,4	23,7	23,7	24,3
55-64	1-roczone	50,1	50,8	44,8	45,0	47,2	47,7
	3-letnie	26,5	27,5	23,5	23,9	25,0	25,7
	5-letnie	19,0	20,4	28,3	18,9	18,7	19,6
65-74	1-roczone	42,3	43,6	35,7	36,2	38,5	39,3
	3-letnie	21,0	23,0	16,9	17,7	18,6	19,9
	5-letnie	15,0	17,6	12,4	13,6	13,5	15,3
75+	1-roczone	28,6	31,3	24,0	25,8	25,4	27,5
	3-letnie	10,5	13,8	9,6	12,0	9,9	12,5
	5-letnie	6,7	10,9	6,3	9,3	6,4	9,8
0+	1-roczone	42,8	44,2	37,7	38,4	39,8	40,7
	3-letnie	21,4	23,3	18,6	19,7	19,9	21,3
	5-letnie	15,7	18,1	14,5	15,9	14,9	16,6

Badanie Eurocare-5 wskazuje na gorsze rokowanie u osób starszych bez względu na płeć i czas od chwili diagnozy (Tab. 9). Średni wskaźnik 5-letnich przeżyć względnych w Europie był najwyższy u osób w wieku 45-54 lat (24,3%) i najniższy u osób powyżej 75 lat (9,8%). Wskaźniki przeżyć (zarówno obserwowane jak i względne) w Europie były wyższe wśród mężczyzn: 5-letni wskaźnik przeżyć względnych u mężczyzn wynosił 18,1% (obserwowany 15,7%), u kobiet 15,9% względny (14,9%).

W Tabeli 10. i 11. przedstawione zostały wyniki analizy przeżyć pacjentów zgłoszonych do Krajowego Rejestru Nowotworów w latach 2016-2020 z podziałem na płeć oraz w Tabeli 12. łącznie dla obu płci (ogółem). Termin „przeciętne trwanie życia w populacji generalnej” oznacza przeciętne trwanie życia w populacji ogólnej dopasowanej do cech pacjentów według wieku i płci.

*Tabela 10. Przeżycia obserwowane i względne pacjentów z nowotworami zdiagnozowanymi w latach 2016-2020 z podziałem na wiek, mężczyźni (dane KRN)*

Wiek	Przeżycie	Liczba Pacjentów	Obserwowane [%]	95% CI	Względne [%]	95% CI	Przeciętne trwanie życia dla populacji generalnej [lata]	Odsetek utraconych lat życia	Mediana czasu przeżycia po diagnozie [lata]
Ogółem (15-99)	1-letnie	3 215	39,3	37,6 - 41,1	40,2	38,4 - 41,9	14,6	83,7%	0,82
	3-letnie	753	17,2	15,9 - 18,5	18,3	16,9 - 19,7			
	5-letnie	278	12,2	10,9 - 13,5	13,6	12,1 - 15,0			
45-64	1-letnie	1 010	45,0	41,8 - 48,1	45,5	42,4 - 48,7	20,2	80,2%	0,91
	3-letnie	279	20,7	18,1 - 23,3	21,6	18,9 - 24,3			
	5-letnie	111	16,5	14,0 - 19,1	17,8	15,0 - 20,5			
65+	1-letnie	2 092	35,9	33,8 - 38,0	36,8	34,7 - 39,0	10,6	79,9%	0,78
	3-letnie	435	14,8	13,2 - 16,4	16,0	14,3 - 17,7			
	5-letnie	151	9,6	8,1 - 11,0	10,9	9,2 - 12,5			

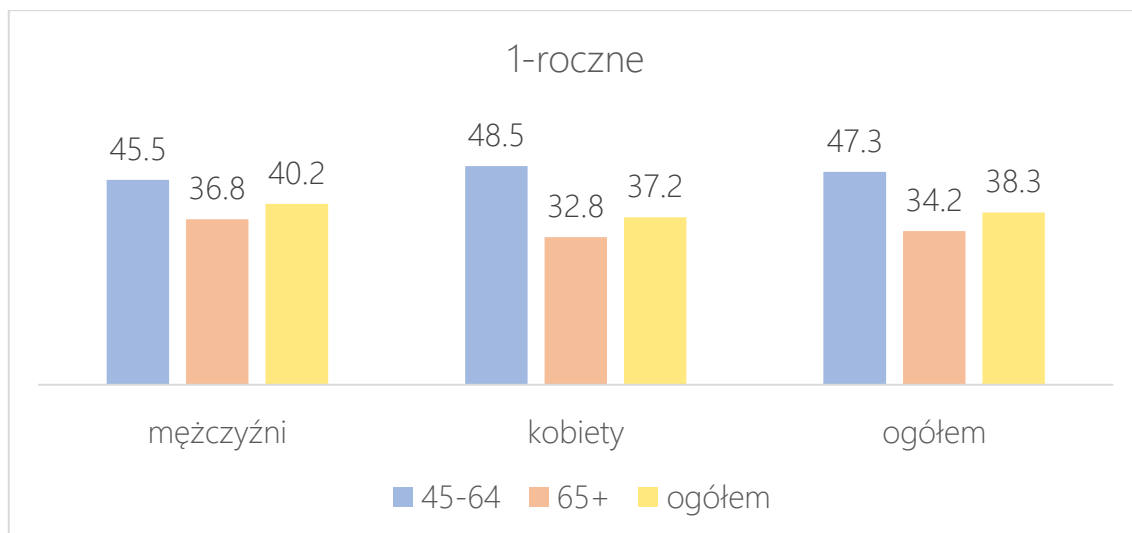
Tabela 11. Przeżycia obserwowane i względne pacjentów z nowotworami zdiagnozowanymi w latach 2016-2020 z podziałem na wiek, kobiety (dane KRN)

Wiek	Przeżycie	Liczba Pacjentów	Obserwowane [%]	95% CI	Względne [%]	95% CI	Przeciętne trwanie życia dla populacji generalnej [lata]	Odsetek utraconych lat życia	Mediana czasu przeżycia po diagnozie [lata]
Ogółem (15-99)	1-roczone	5477	36,5	35,2 - 37,8	37,2	35,9 - 38,5	16,2	77,6%	0,79
	3-letnie	1207	16,4	15,4 - 17,4	17,4	16,3 - 18,4			
	5-letnie	493	12,6	11,6 - 13,5	13,9	12,8 - 15,0			
45-64	1-roczone	1405	48,3	45,6 - 50,9	48,5	45,9 - 51,2	25,0	80,6%	0,97
	3-letnie	420	21,5	19,3 - 23,7	21,9	19,6 - 24,2			
	5-letnie	165	17,2	15,0 - 19,4	17,8	15,6 - 20,1			
65+	1-roczone	3969	32,0	30,5 - 33,5	32,8	31,2 - 34,3	12,3	80,8%	0,74
	3-letnie	754	14,3	13,2 - 15,5	15,4	14,2 - 16,6			
	5-letnie	312	10,7	9,6 - 11,8	12,2	10,9 - 13,4			

Tabela 12. Przeżycia obserwowane i względne pacjentów z nowotworami zdiagnozowanymi w latach 2016-2020 z podziałem na wiek, obie płcie (dane KRN)

Wiek	Przeżycie	Liczba Pacjentów	Obserwowane	95% CI	Względne	95% CI	Przeciętne trwanie życia dla populacji generalnej [lata]	Odsetek utraconych lat życia	Mediana czasu przeżycia po diagnozie [lata]
Ogółem (15-99)	1-roczone	8692	37,6	36,5 - 38,6	38,3	37,2 - 39,3	15,6	79,4%	0,80
	3-letnie	1960	16,7	15,9 - 17,5	17,7	16,9 - 18,6			
	5-letnie	771	12,4	11,7 - 13,2	13,8	12,9 - 14,6			
45-64	1-roczone	2415	46,9	44,8 - 48,9	47,3	45,2 - 49,3	23,0	80,0%	0,94
	3-letnie	699	21,1	19,5 - 22,8	21,8	20,0 - 23,5			
	5-letnie	276	16,9	15,2 - 18,5	17,8	16,1 - 19,5			
65+	1-roczone	6061	33,4	32,2 - 34,6	34,2	32,9 - 35,4	11,7	81,4%	0,75
	3-letnie	1189	14,5	13,6 - 15,4	15,6	14,6 - 16,6			
	5-letnie	463	10,3	9,5 - 11,2	11,7	10,8 - 12,7			

Mediana czasu przeżycia pacjentów z nowotworami dróg żółciowych wynosi około 0,80 roku (dla mężczyzn wynosi 0,82, dla kobiet 0,79 roku). Mediana czasu przeżycia jest wyższa wśród osób w średnim wieku (0,91 u mężczyzn, 0,97 u kobiet) niż wśród starszych pacjentów (0,74 roku u mężczyzn i 0,75 u kobiet) (Tab. 12).

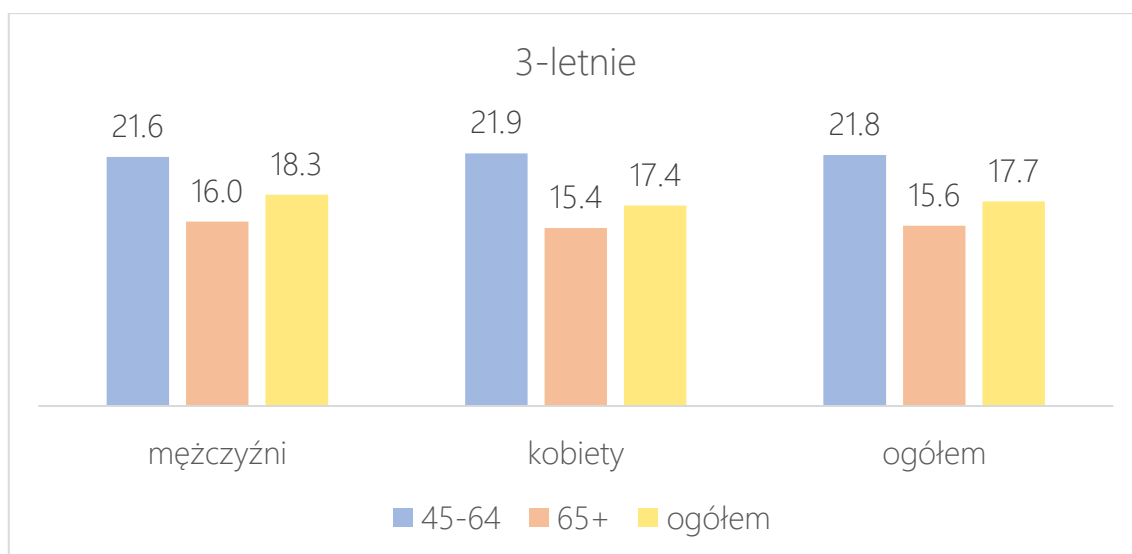


Rycina 38. 1-roczone przeżycia względne chorych na nowotwory przewodów żółciowych zdiagnozowanych w latach 2016-2020 (dane KRN)

1-roczone wskaźniki przeżyć są zwykle interpretowane jako miara wydolności i skuteczności opieki zdrowotnej. W przypadku nowotworów dróg żółciowych miara ta może być zawodna ze względu na piorunujący przebieg choroby. W Polsce wskaźniki

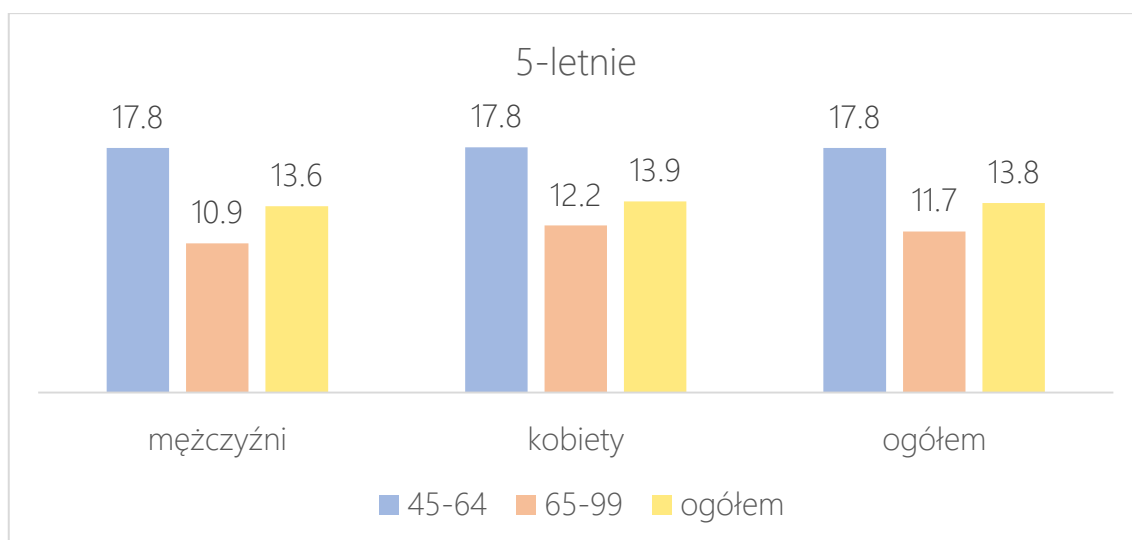
1-rocznych przeżyć są wyższe u mężczyzn (40,2%) niż u kobiet (37,2%), przy wskaźniku dla obu płci 38,3%. W grupie osób w średnim wieku (45-64 lat) wskaźnik 1-rocznych przeżyć jest niższy u mężczyzn (45,5% vs 48,5%), jednak różnica jest nieistotna statystycznie (NS). W starszej grupie (powyżej 65 roku życia) wyższe wskaźniki przeżyć notuje się wśród mężczyzn (36,8% vs 32,8% - różnica istotna statystycznie) (Ryc. 38).





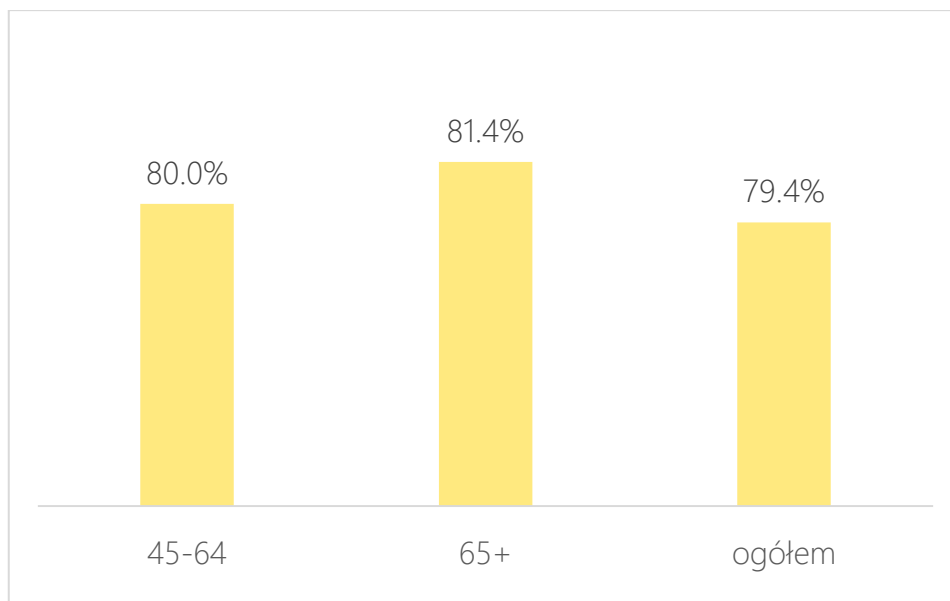
Rycina 39. 3-letnie przeżycia względne chorych na nowotwory przewodów żółciowych zdiagnozowanych w latach 2016-2020 (dane KRN)

Ze względu na znaczną śmiertelność chorych na raka dróg żółciowych 3-letnie wskaźniki przeżyć można uznać za miarę skuteczności leczenia. Wskaźnik 3-letnich przeżyć względnych ogółem dla pacjentów rozpoznanych w latach 2016-2020 wyniósł 17,7% i był wyraźnie lepszy w grupie w średnim wieku (45-64 lata – 21,8%) niż wśród pacjentów po 65 roku życia (15,6%). Wśród osób w średnim wieku (45-64 lata) nie zaobserwowano różnicy wskaźnika przeżyć między płciami (21,6% u mężczyzn vs 21,9% u kobiet). Wśród osób starszych wskaźniki przeżyć były nieznacznie lepsze u mężczyzn (16,0%) niż u kobiet (15,6%) - różnica nieistotna statystycznie (Ryc. 39).



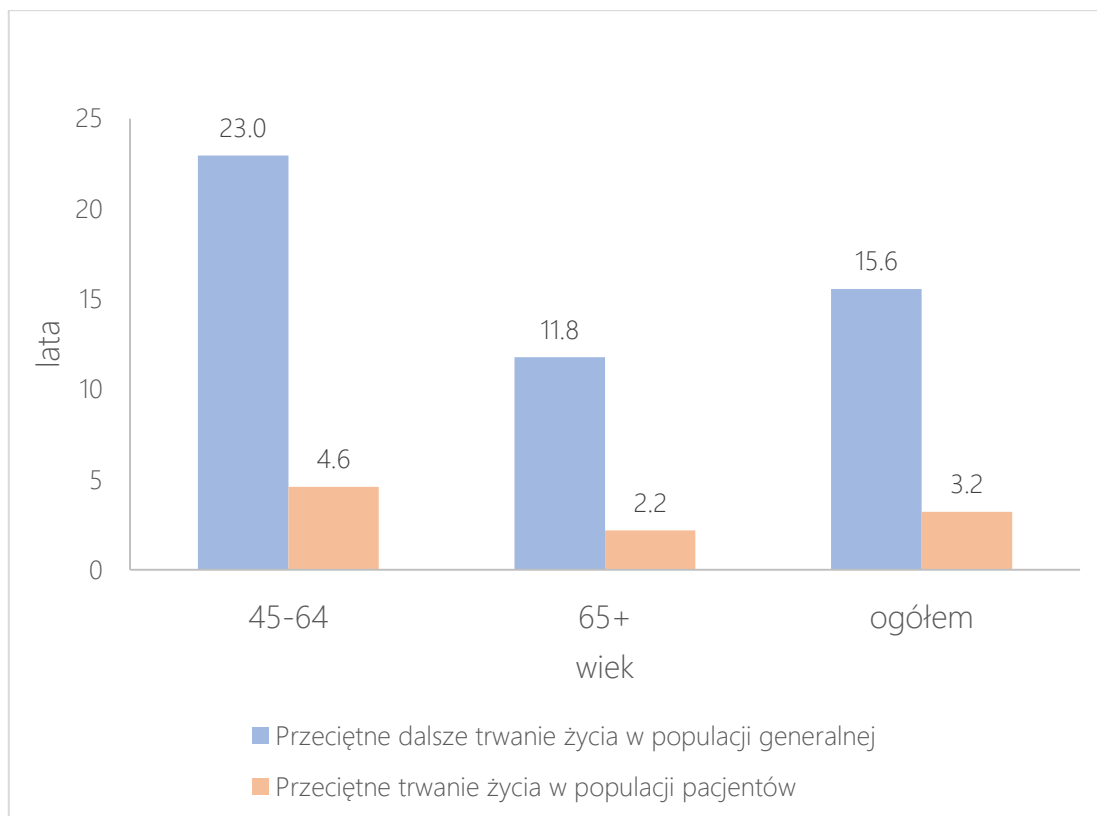
Rycina 40. 5-letnie przeżycia względne chorych na nowotwory przewodów żółciowych zdiagnozowanych w latach 2016-2020 (dane KRN)

5-letnie wskaźniki przeżyć są powszechnie przyjętym miernikiem skuteczności leczenia oceniającym zarówno farmakologiczne możliwości leczenia, możliwość profilaktyki wtórnej, dostępność i szybkość diagnozy, jak i wydolność systemu ochrony zdrowia. W przypadku nowotworów o bardzo złym rokowaniu wydaje się, że takie podejście nie odzwierciedla przyczyn niskich wskaźników przeżyć. W Polsce wskaźnik 5-letnich przeżyć względnych pacjentów z nowotworami dróg żółciowych wynosi 13,8% (13,6% mężczyźni, 13,9% kobiety). Kobiety uzyskują nieznacznie (i nieistotnie statystycznie) lepsze wyniki leczenia (bez względu na wiek) (Ryc. 40).



Rycina 41. Odsetek utraconych lat życia pacjentów chorych na nowotwory dróg żółciowych zdiagnozowanych w latach 2016-2020 w zależności od wieku diagnozy (dane KRN)

Miernikiem wskazującym na obciążenie społeczeństwa daną chorobą jest odsetek utraconych lat życia. Osoby chore na raka dróg żółciowych tracą około 80% lat, które mogłyby przeżyć, gdyby dożyły przeciętnego wieku w polskiej populacji. Odsetek utraconych lat życia jest nieco niższy u osób w średnim wieku (45-64 lat) – 80,0% niż osób starszych (w wieku 65 lat i więcej) – 81,4% (Ryc. 41).



Rycina 42. Przeciętne trwanie życia pacjentów chorych na nowotwory dróg żółciowych zdiagnozowanych w latach 2016-2020 w zależności od wieku w chwili diagnozy (dane KRN) oraz przeciętne dalsze trwanie życia w populacji generalnej (dane GUS)

Pacjenci z rakiem dróg żółciowych żyli przeciętnie około 3 lat od chwili diagnozy, przy czym wśród osób w średnim wieku wartość ta wynosiła 4,6 lat. W grupie osób z populacji ogólnej w wieku 45-64 lata o tej samej charakterystyce (wiek, płeć) przeciętne trwanie życia wynosiło 23 lata. Pacjenci (obie płcie) żyli o 18,4 lat krócej niż osoby w populacji ogólnej o tej samej charakterystyce. Wśród osób w wieku 65 lat i więcej pacjenci żyli przeciętnie o 9,6 roku krócej niż osoby z populacji ogólnej o tej samej charakterystyce demograficznej (Ryc. 42).

# Podsumowanie

Nowotwory dróg żółciowych w Polsce stanowią około 1% zachorowań na nowotwory (rocznie około 1 750 zachorowań i zgonów). W tym samym okresie Narodowy Fundusz Zdrowia finansował procedury medyczne u 2 200 osób z rozpoznaniem raka dróg żółciowych. Nowotwory dróg żółciowych są rzadkim nowotworem występującym częściej u kobiet. Dominującym typem morfologicznym nowotworów dróg żółciowych jest gruczolakorak (92%). Od wielu lat w Polsce, podobnie jak w innych krajach o wysokim HDI obserwuje się spadek zachorowalności i umieralności na te nowotwory z wyrównywaniem się ryzyka zachorowania u mężczyzn i kobiet.

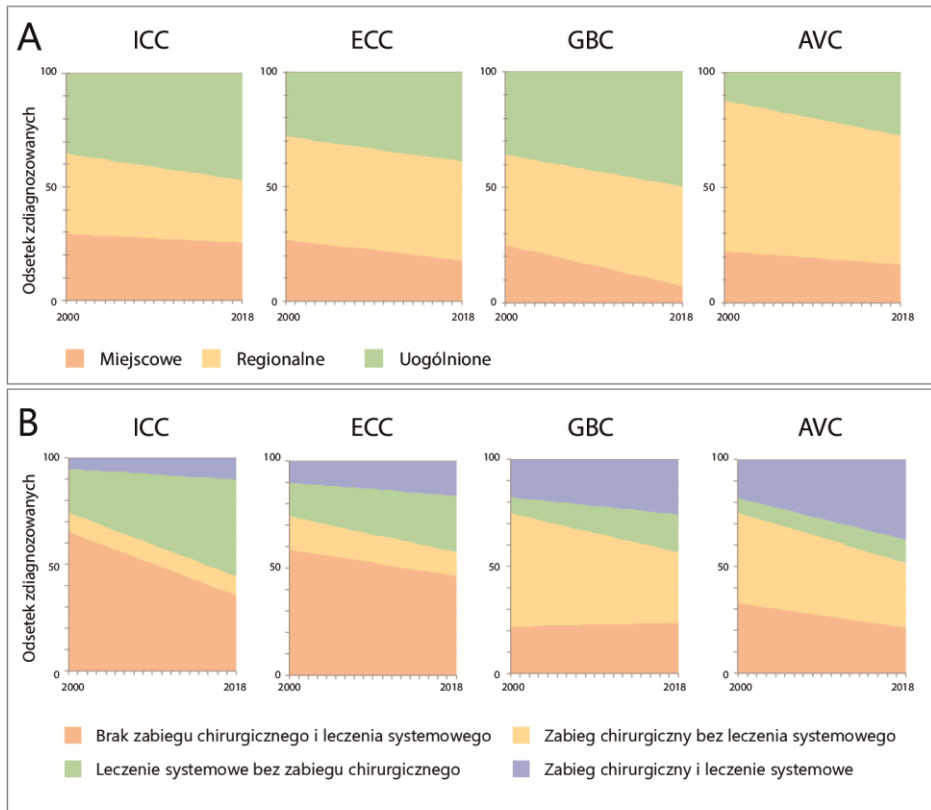
Etiologia raka dróg żółciowych pozostaje niejasna, chociaż wskazuje się potencjalne czynniki ryzyka: stany zapalne w obrębie dróg żółciowych, kamice żółciową, niewłaściwą dietę, narażenie na mikotoksyny i używki (palenie tytoniu, alkohol).

W Polsce niemal  $\frac{1}{3}$  pacjentów trafia do leczenia z miejscowo zaawansowanym nowotworem, około  $\frac{1}{4}$  z zaawansowaniem regionalnym. Niemal 50% pacjentów ma chorobę w stadium uogólnionym w momencie rozpoznania. W ciągu omawianego kresu (2016-2020) odsetki te pozostawały niezmiennie.

Natomiast dane z USA z lat 2000-2018 wskazują zmniejszający się udział pacjentów w stadium miejscowym we wszystkich lokalizacjach w obrębie dróg żółciowych i zwiększający się udział chorych w stadium uogólnionym (Ryc. 43A). W tym samym okresie zwiększał się udział pacjentów leczonych terapią adjuwantową lub terapią adjuwantową w skojarzeniu z chirurgią. Odsetek pacjentów nieotrzymujących żadnego leczenia zmniejszył się znacząco w ciągu analizowanego okresu, z wyjątkiem pacjentów z rakiem pęcherzyka żółciowego.

W Polsce najwięcej pacjentów było leczonych wyłącznie chirurgicznie (z tendencją wzrostową do 36% w 2020 roku). Wyłącznie leczenie systemowe otrzymywało około  $\frac{1}{4}$  pacjentów, natomiast leczenie systemowe i chirurgię (łącznie)

niecałe 20% pacjentów. Odsetek pacjentów, którzy otrzymywali jedynie leczenie zachowawcze zmniejszył się do ok. 20% (z 26% w 2016r.).



Rycina 43. Stopień zaawansowania w momencie diagnozy oraz zaordynowane leczenie w USA w latach 2000-2018. ICC – przewody wewnątrzwątrobowe, ECC – przewody zewnątrzwątrobowe, GBC – pęcherzyk żółciowy, AVC – brodawka Vatera. Zaadaptowano na podstawie pracy [41].

W USA odsetek pacjentów leczonych wyłącznie chirurgicznie zmniejsza się (bez względu na obszar anatomiczny), natomiast wzrasta odsetek pacjentów, którzy otrzymali zabieg chirurgiczny i leczenie systemowe, oraz odsetek pacjentów, którzy otrzymywali wyłącznie leczenie systemowe (Ryc. 43B).

Ocena leczenia systemowego w Polsce jest bardzo trudna ze względu na mnogość ścieżek terapeutycznych rozliczanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia. Większość pacjentów, którzy otrzymali leczenie systemowe (55-60%) otrzymywała cisplatynę z gemcytabiną, około 20% pacjentów miało włączone dodatkowo fluorouracyl i kapecytabinę. Schematy Folfox i/lub Folfiri samodzielnie lub

w połączeniu z cisplatyną z gemcytabiną lub fluorouracyl z kapecytabiną otrzymywało około  $\frac{1}{5}$  pacjentów.

Obliczone na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów (diagnoza 2016-2020) wskaźniki 1-rocznych przeżyć względnych wynosiły 38% (obie płcie). 3-letnie wskaźniki przeżyć wynosiły 18%, natomiast 5-letnie 14%. U pacjentów z rozpoznaniem rakiem dróg żółciowych oszacowano utraconą liczbę lat życia na około 80% lat, które mogliby przeżyć bez choroby.

Porównanie zbiorów Krajowego Rejestru Nowotworów i Narodowego Funduszu Zdrowia wykazało rozbieżność w zakresie liczby pacjentów z rakiem przewodów żółciowych i pęcherzyka żółciowego. Każda z tych instytucji realizuje inny cel, więc rozdzźwięk między danymi NFZ (cel rozliczeniowy) a KRN (cel epidemiologiczny) jest naturalnym zjawiskiem. Wyjaśnienia tych różnic można byłoby dokonać w oddzielnej analizie wymagającej jednak połączenia indywidualnych danych ze wszystkich źródeł (w tym z Głównego Urzędu Statystycznego w zakresie zgonów) i stworzenia jednego zbioru analitycznego.

# WNIOSKI

1

Liczbę nowych zachorowań na raka dróg żółciowych w Polsce szacuje się na 1 800-2 000 rocznie.

2

Zachorowalność i umieralność na raka dróg żółciowych w Polsce charakteryzuje się tendencją malejącą, jednak ze względu na fakt, że około 90% zachorowań występuje po 60 roku życia i jednocześnie zwiększa się liczebność starszych grup wieku, można spodziewać się wzrostu liczby zachorowań.

3

W Polsce brak jednolitych wytycznych postępowania u pacjentów z rakiem dróg żółciowych, co wykazała mnogość ścieżek pacjentów i trudności w ich usystematyzowaniu na potrzeby tego raportu.

4

Wskaźniki przeżyć polskich pacjentów są wyraźnie niższe niż obserwowane w innych krajach o wysokim HDI.

5

Należy dążyć do wypracowania zasad współpracy między różnymi państwowymi instytucjami, które pozwalałyby na uwspólnianie zbiorów danych, którymi dysponują i ich analizę przez wielodyscyplinarne zespoły (analitycy danych, epidemiolodzy, klinicyści, przedstawiciele płatnika).



# BIBLIOGRAFIA

- [1] European Commission. Eurostat., *Revision of the European Standard Population: report of Eurostat's task force: 2013 edition*. LU: Publications Office, 2013. Dostęp: 7 marzec 2023. [Online]. Dostępne na: <https://data.europa.eu/doi/10.2785/11470>
- [2] L. Marcano-Bonilla, E. A. Mohamed, T. Mounajjed, i L. R. Roberts, „Biliary tract cancers: epidemiology, molecular pathogenesis and genetic risk associations”, *Chin Clin Oncol*, t. 5, nr 5, Art. nr 5, paź. 2016, doi: 10.21037/cco.2016.10.09.
- [3] C.-C. Wang *i in.*, „Favorable gallbladder cancer mortality-to-incidence ratios of countries with good ranking of world's health system and high expenditures on health”, *BMC Public Health*, t. 19, nr 1, Art. nr 1, lip. 2019, doi: 10.1186/s12889-019-7160-z.
- [4] M. A. Schmidt, L. Marcano-Bonilla, i L. R. Roberts, „Gallbladder cancer: epidemiology and genetic risk associations”, *Chinese Clinical Oncology*, t. 8, nr 4, Art. nr 4, sie. 2019, doi: 10.21037/cco.2019.08.13.
- [5] A. Di Ciaula *i in.*, „The Role of Diet in the Pathogenesis of Cholesterol Gallstones”, *Curr Med Chem*, t. 26, nr 19, s. 3620–3638, 2019, doi: 10.2174/0929867324666170530080636.
- [6] C. R. Ferrone *i in.*, „The Ability to Diagnose Intrahepatic Cholangiocarcinoma Definitively Using Novel Branched DNA-Enhanced Albumin RNA In Situ Hybridization Technology”, *Ann Surg Oncol*, t. 23, nr 1, Art. nr 1, sty. 2016, doi: 10.1245/s10434-014-4247-8.
- [7] F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. L. Siegel, L. A. Torre, i A. Jemal, „Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries”, *CA Cancer J Clin*, t. 68, nr 6, s. 394–424, lis. 2018, doi: 10.3322/caac.21492.
- [8] „Primary Sclerosing Cholangitis - PMC”. Dostęp: 5 grudzień 2023. [Online]. Dostępne na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5553912/>
- [9] S. Yadlapati, T. A. Judge, S. Yadlapati, i T. Judge, „Risk of Hepatobiliary-Gastrointestinal Malignancies and Appropriate Cancer Surveillance in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis”, *Cureus*, t. 13, nr 11, Art. nr 11, lis. 2021, doi: 10.7759/cureus.19922.
- [10] N. Cazzagon *i in.*, „Protective potential of the gallbladder in primary sclerosing cholangitis”, *JHEP Reports*, t. 5, nr 4, Art. nr 4, kwi. 2023, doi: 10.1016/j.jhepr.2022.100649.
- [11] T. Kamisawa, K. Kaneko, T. Itoi, i H. Ando, „Pancreaticobiliary maljunction and congenital biliary dilatation”, *Lancet Gastroenterol Hepatol*, t. 2, nr 8, Art. nr 8, sie. 2017, doi: 10.1016/S2468-1253(17)30002-X.
- [12] J. Koshiol *i in.*, „Salmonella enterica serovar Typhi and gallbladder cancer: a case-control study and meta-analysis”, *Cancer Med*, t. 5, nr 11, Art. nr 11, lis. 2016, doi: 10.1002/cam4.915.
- [13] Y. Nakanuma i Y. Kakuda, „Pathologic classification of cholangiocarcinoma: New concepts”, *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, t. 29, nr 2, Art. nr 2, kwi. 2015, doi: 10.1016/j.bpg.2015.02.006.
- [14] „Gallbladder cancer risk”, Cancer Research UK. Dostęp: 5 grudzień 2023. [Online]. Dostępne na: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/gallbladder-cancer/risk-factors>
- [15] S. S. Jackson *i in.*, „Anthropometric Risk Factors for Cancers of the Biliary Tract in the Biliary Tract Cancers Pooling Project”, *Cancer Res*, t. 79, nr 15, s. 3973–3982, sie. 2019, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-0459.
- [16] S. Mhatre *i in.*, „Reproductive factors and gall-bladder cancer, and the effect of common genetic variants on these associations: a case-control study in India”, *Int J Epidemiol*, t. 51, nr 3, Art. nr 3, wrz. 2021, doi: 10.1093/ije/dyab197.
- [17] E. E. McGee *i in.*, „Smoking, Alcohol, and Biliary Tract Cancer Risk: A Pooling Project of 26 Prospective Studies”, *J Natl Cancer Inst*, t. 111, nr 12, Art. nr 12, grudz. 2019, doi: 10.1093/jnci/djz103.

- [18] S. Shabeer, S. Asad, A. Jamal, i A. Ali, „Aflatoxin Contamination, Its Impact and Management Strategies: An Updated Review”, *Toxins (Basel)*, t. 14, nr 5, Art. nr 5, kwi. 2022, doi: 10.3390/toxins14050307.
- [19] J. Koshiol *i in.*, „Association of Aflatoxin and Gallbladder Cancer”, *Gastroenterology*, t. 153, nr 2, Art. nr 2, sie. 2017, doi: 10.1053/j.gastro.2017.04.005.
- [20] „Ochratoxin A Contamination of Red Chili Peppers from Chile, Bolivia and Peru, Countries with a High Incidence of Gallbladder Cancer - PubMed”. Dostęp: 5 grudzień 2023. [Online]. Dostępne na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26320485/>
- [21] D. Ringot, A. Chango, Y.-J. Schneider, i Y. Larondelle, „Toxicokinetics and toxicodynamics of ochratoxin A, an update”, *Chem Biol Interact*, t. 159, nr 1, Art. nr 1, sty. 2006, doi: 10.1016/j.cbi.2005.10.106.
- [22] K. Shridhar *i in.*, „Chronic Exposure to Drinking Water Arsenic and Gallbladder Cancer Risk: Preliminary Evidence from Endemic Regions of India”, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, t. 32, nr 3, Art. nr 3, mar. 2023, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-22-0926.
- [23] M.-H. Lee *i in.*, „A Metallomic Approach to Assess Associations of Serum Metal Levels With Gallstones and Gallbladder Cancer”, *Hepatology*, t. 71, nr 3, Art. nr 3, mar. 2020, doi: 10.1002/hep.30861.
- [24] L. Marcano-Bonilla *i in.*, „Aspirin, Statins, Non-aspirin NSAIDs, Metformin, and the Risk of Biliary Cancer: A Swedish Population-Based Cohort Study”, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, t. 31, nr 4, s. 804–810, kwi. 2022, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-20-1322.
- [25] X. Shen i X. Shen, „A potential role for aspirin in the prevention and treatment of cholangiocarcinoma”, *International Journal of Cancer*, t. 148, nr 6, s. 1323–1330, 2021, doi: 10.1002/ijc.33323.
- [26] E. Liu *i in.*, „Aspirin use and risk of biliary tract cancer: a population-based study in Shanghai, China”, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, t. 14, nr 5, Art. nr 5, maj 2005, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0032.
- [27] P. Rawla, T. Sunkara, K. C. Thandra, i A. Barsouk, „Epidemiology of gallbladder cancer”, *Clin Exp Hepatol*, t. 5, nr 2, s. 93–102, maj 2019, doi: 10.5114/ceh.2019.85166.
- [28] „Centrum Badań Opinii Społecznej, Komunikat z badań: Czy Polacy mają problem z nadwagą?”, [https://www.cbos.pl/SPISKOM.POL/2019/K\\_103\\_19.PDF](https://www.cbos.pl/SPISKOM.POL/2019/K_103_19.PDF).
- [29] „Obesity”. Dostęp: 5 grudzień 2023. [Online]. Dostępne na: <https://www.who.int/health-topics/obesity>
- [30] GUS, „Uczestnictwo w sporcie i rekreacji ruchowej w 2021 r.”, [stat.gov.pl](https://stat.gov.pl). Dostęp: 30 listopad 2023. [Online]. Dostępne na: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/kultura-turystyka-sport/sport/uczestnictwo-w-sporcie-i-rekreacji-ruchowej-w-2021-r-,5,2.html>
- [31] L. M. Stinton i E. A. Shaffer, „Epidemiology of Gallbladder Disease: Cholelithiasis and Cancer”, *Gut Liver*, t. 6, nr 2, s. 172–187, kwi. 2012, doi: 10.5009/gnl.2012.6.2.172.
- [32] X.-F. Zhang *i in.*, „Early versus late recurrence of intrahepatic cholangiocarcinoma after resection with curative intent”, *Br J Surg*, t. 105, nr 7, s. 848–856, cze. 2018, doi: 10.1002/bjs.10676.
- [33] „Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study - The Lancet Oncology”. Dostęp: 4 grudzień 2023. [Online]. Dostępne na: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(18\)30915-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(18)30915-X/fulltext)
- [34] D. Cowzer i J. J. Harding, „Advanced Bile Duct Cancers: A Focused Review on Current and Emerging Systemic Treatments”, *Cancers*, t. 14, nr 7, Art. nr 7, sty. 2022, doi: 10.3390/cancers14071800.
- [35] World Health Organization, „International Agency for Research on Cancer”, <https://www.iarc.who.int/>. Dostęp: 4 grudzień 2023. [Online]. Dostępne na: <https://www.iarc.who.int/>
- [36] H. Sung *i in.*, „Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries”, *CA Cancer J Clin*, t. 71, nr 3, s. 209–249, maj 2021, doi: 10.3322/caac.21660.

- [37] T. Patel, „Increasing incidence and mortality of primary intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States”, *Hepatology*, t. 33, nr 6, Art. nr 6, cze. 2001, doi: 10.1053/jhep.2001.25087.
- [38] J. W. Valle, R. K. Kelley, B. Nervi, D.-Y. Oh, i A. X. Zhu, „Biliary tract cancer”, *The Lancet*, t. 397, nr 10272, Art. nr 10272, sty. 2021, doi: 10.1016/S0140-6736(21)00153-7.
- [39] M. J. Kang *i in.*, „Distinct prognosis of biliary tract cancer according to tumor location, stage, and treatment: a population-based study”, *Sci Rep*, t. 12, nr 1, Art. nr 1, cze. 2022, doi: 10.1038/s41598-022-13605-3.
- [40] C. Lepage *i in.*, „Survival in patients with primary liver cancer, gallbladder and extrahepatic biliary tract cancer and pancreatic cancer in Europe 1999–2007: Results of EURO CARE-5”, *Eur J Cancer*, t. 51, nr 15, Art. nr 15, paź. 2015, doi: 10.1016/j.ejca.2015.07.034.
- [41] Y. Jiang *i in.*, „The epidemiological trends of biliary tract cancers in the United States of America”, *BMC Gastroenterology*, t. 22, nr 1, s. 546, grudz. 2022, doi: 10.1186/s12876-022-02637-8.

## PODZIĘKOWANIA

Autorzy pragną podziękować Panu Pawłowi Olaskowi z Krajowego Rejestru Nowotworów za okazaną pomoc i dbałość w zakresie możliwości technicznych realizacji tego Raportu.

Autorzy pragną podziękować Pani Magdalenie Sakowicz z Narodowego Instytutu Onkologii za okazaną pomoc w zakresie wskazania najczęściej wykonywanych procedur diagnostycznych i leczniczych rozliczanych u pacjentów z rakiem dróg żółciowych.